

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**FURAZIDĪNA SOLVĀTU VEIDOŠANĀS, STRUKTŪRA  
UN DESOLVATĀCIJA**

MAGISTRA DARBS

Autors: **Kirils Oļehnovičs**

Studenta apliecības Nr.: ko10013

Darba vadītājs: Prof. Dr. ķīm. Andris Actiņš

Konsultants: Mag. ķīm. Agris Bērziņš

RĪGA

2015

## ANOTĀCIJA

**Furazidīna solvātu veidošanās, struktūra un desolvatācija.** Oļehnovičs K. Darba vadītājs prof. Dr. ķīm. Actiņš A. Konsultants mag. ķīm. Bērziņš A. Maģistra darbs. 35 lpp., 21 attēli, 6 tabulas, 26 literatūras avoti, 4 pielikumi. Latviešu valodā.

Darbā ir apkopota informācija par cietvielu kristāliskajam formām un to pētīšanas metodēm; furazidīnu un tā polimorfiem un pseidopolimorfiem. Iegūtas furazidīna pseidopolimorfās formas un jauktie solvāti – dimetilformamīda, dimetilsulfoksīda, dimetilformamīda:ūdens un tetrahidrofurāna:ūdens solvātī. Aprēķinātas jaukto solvātu mijiedarbību enerģijas un pētīts to desolvatācijas mehānisms.

FURAZIDĪNS, POLIMORFISMS, SOLVATOMORFISMS, SOLVĀTU IEGŪŠANA, RENTGENDIFRAKTOMETRIJA, TERMOGRAVIMETRIJA, PIXEL METODE

## ABSTRACT

**Formation, structure and desolvation of furazidine solvates.** Oļehnovičs K. Supervisor prof. Dr. chem. Actiņš A. Consultant mag. chem. Bērziņš A. Master's theses. 35 pages, 21 figures, 6 tables, 26 references, 4 appendices. In Latvian.

Summarized information about solid phase crystalline forms and their research methods; furazidin polymorphs and its pseudopolymorphs. Furazidin solvates and hybrid solvates were obtained – dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dimethylformamide:water, tetrahydrofuran:water. Interaction energy for hybrid solvates were calculated and desolvation mechanism research.

FURAZIDIN, POLIMORPHISM, SOLVATOMORPHISMS, SOLVATE SYNTHESIS, X-RAY DIFFRACTOMETRY, THERMOGRAVIMETRY, PIXEL METHOD

## SATURS

IEVADS .....	5
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	6
1.1. Cietvielu formas .....	6
1.2. Polimorfisms .....	7
1.3. Solvāti un to stabilitātes raksturošana .....	8
1.4. Dažādu kristālisko fāžu iegūšana .....	10
1.5. Kristālisko struktūru raksturošana.....	12
1.6. Polimorfo formu pētīšanas metodes .....	14
1.7. Furazidīna raksturojums .....	16
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	18
2.1. Izmantotie reaģenti, aparatūra un izvēlēto farmaceitiski aktīvo vielu formu iegūšana .....	18
2.2. Paraugu sagatavošana analīzei .....	20
2.3. Starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas aprēķināšana.....	20
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS .....	23
3.1. Furazidīna polimorfi un iegūtie savienojumi .....	23
3.2. Furazidīna jaukto solvātu struktūru kvantitatīvā analīze.....	26
3.3. Furazidīna jaukto solvātu desolvatācijas mehānisms .....	31
SECINĀJUMI .....	34
IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	35
PIELIKUMI.....	37
1. pielikums .....	37
2. pielikums .....	38
3. pielikums .....	39
4. pielikums .....	40

## IEVADS

Farmācijas industrija tērē lielus resursus jauno farmaceitiski aktīvo vielu (FAV) sintezēšanai, to polimorfo formu izpētei un to tālākai reģistrēšanai farmakopejā. Tā kā šīs formas var pastāvēt gan kā polimorfi, gan pseidopolimorfi (galvenokārt solvāti vai hidrāti), ir svarīgi zināt izvēlēto FAV īpašības. Preparāta ražošanai jāizmanto to polimorfo formu, kas atbilst optimālākajām īpašībām: šķīdībai, šķīšanas ātrumam, biopieejamībai. No pētījumiem ir iespējams atrast izdevīgākos apstākļus, kas ļautu uzlabot farmaceitiskā preparāta stabilitāti un uzglabāšanas laiku.

Farmaceutiski aktīvo vielu fāžu identificēšanai un kristāliskās struktūras raksturošanai izmanto pulvera rentgendifraktometriju, kas ir ātra, salīdzinoši lēta un ir paraugu nesagraujoša metode.

Maģistra darba ietvaros pētīta farmaceitiski aktīvā viela furazidīns, kas ietilpst A/S Olainfarm ražotā preparāta „Furagīns” sastāvā, un ko plaši lieto kā antibakteriālu līdzekli ar bakteriostatisku iedarbību. Furazidīnam eksistē 5 polimorfās formas (I, II, III, IV un V) kā arī vairāki solvāti (dimetilformamīda, tetrahidrofurāna, dimetilsulfoksīda) un jauktie solvāti (dimetilformamīds:ūdens, tetrahidrofurāns:ūdens) [1].

Ir svarīgi izpētīt un raksturot solvātu stabilitāti, desolvatācijas produktus, lai varētu izprast solvātu kristāliskās struktūras saistību ar solvāta fizikālajām īpašībām, kas palīdzētu prognozēt citu strukturāli līdzīgu solvatēto fāžu stabilitāti un fizikālas īpašības. Īpaši interesanti to būtu uzzināt par jauktajiem solvātiem, kuru struktūras saistība ar stabilitāti un desolvatācijas mehānismu tikpat kā nav pētīta.

Tāpēc darba **mērķis** ir raksturot furazidīna dažādu solvātu struktūru un to stabilitāti, īpašu akcentu liekot uz tā jauktajiem solvātiem.

Mērķa sasniegšanai ir izvirzīti šādi darba **uzdevumi**:

1. Veikt furazidīna kristalizāciju no izvēlētiem šķīdinātajam, lai iegūtu jau aprakstītos solvātus un noteiktu to kristalizācijas apstākļus, kā arī pārbaudītu, vai nav iespējams iegūt jaunus furazidīna solvātus.
2. Konstatēt, vai pētītajos kristalizācijas apstākļos neveidojas jaunas kristāliskās formas.
3. Raksturot iegūto solvātu stehiometriju un stabilitāti.
4. Izprast jau līdz šim zināmo furazidīna formu un jaukto solvātu struktūru, veicot starpmolekulāro mijiedarbību kvantitatīvu analīzi, un saistīt iegūto informāciju ar šo solvātu desolvatācijas mehānismu.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Cietvielu formas

Lielākā daļa organisko un neorganisko vielu eksistē vairāk nekā vienā kristāliskajā formā. Šo parādību sauc par alotropiju elementos un polimorfismu cietvielās. Vairāk par 80 % farmaceitisko aktīvo cietvielu eksistē vairākās atšķirīgās kristāliskajās formās [2]. Ja kristāliskajā struktūrā ietilpst ne tikai farmaceitiski aktīva viela, bet arī vēl kāda(s) cita(s) molekula(s), tad to dēvē par pseidopolimorfu.

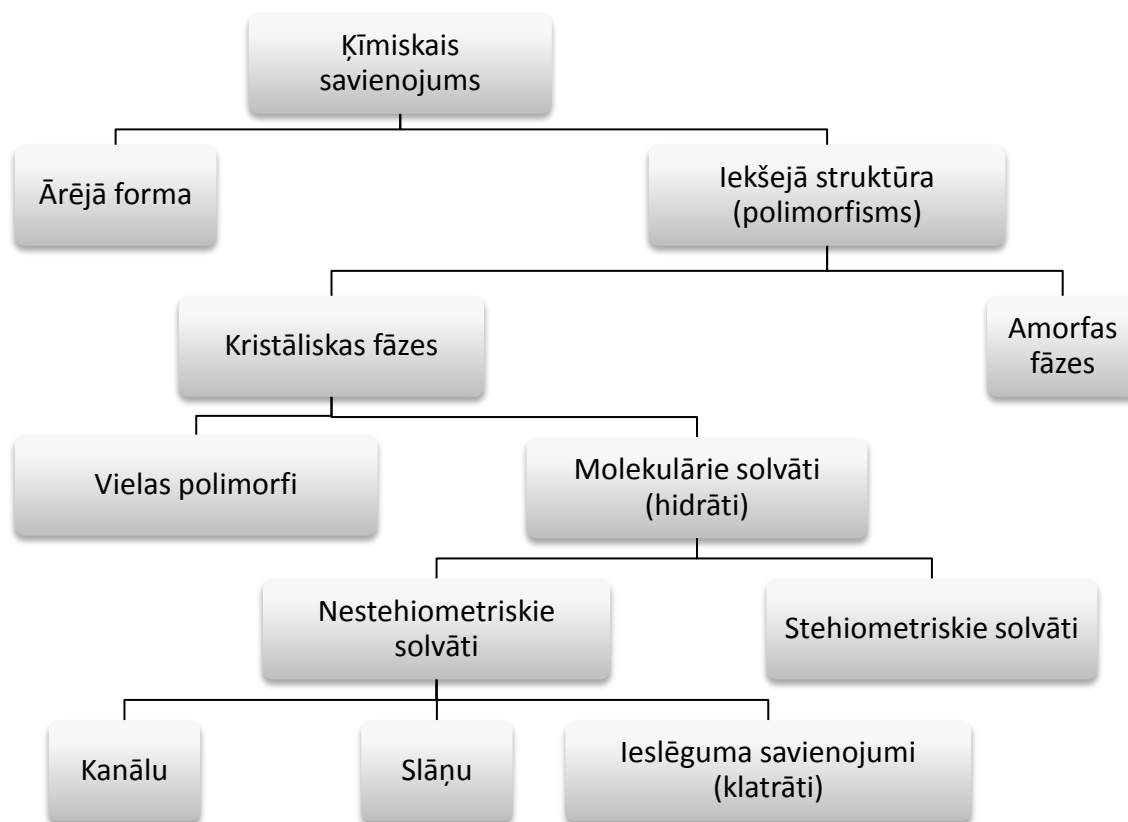
Tā kā dažādas starpmolekulāra un iekšmolekulāra mijiedarbības, piemēram, van der Vālsa spēki un ūdeņraža saitēs, dažādās kristāliskās struktūrās būs atšķirīgas, vienas vielas dažādiem polimorfiem vai pseidopolimorfiem būs atšķirīgas to fizikālās īpašības [3], kā tas parād 1.1. tabulā [4].

*1.1. tabula*

**Fizikālās īpašības, kas ir atkarīgas no vielas polimorfa kristāliskās struktūras**

Pakojuma īpašības	Molārais tilpums un blīvums Refrakcijas koeficients Vadītspēja: elektriskā un termiskā Higroskopiskums
Termodinamiskās īpašības	Kušanas un sublimācijas temperatūra Iekšēja vai strukturāla enerģijas Siltuma kapacitāte Termodinamiskā aktivitāte Tvaika spiediens Šķīdība
Kinētiskās īpašības	Šķīšanas ātrums Cietvielu reakcijas ātrums Stabilitāte
Virsmas īpašības	Brīvā virsmas enerģija Virsmas spraigums Kristāla daba
Mehāniskās īpašības	Cietība Stiepes izturība Saspiežamība, presējamība

Visbiežāk sastopamās vielas kristāliskās formas ir polimorfi, hidrāti un solvāti jeb pseidopolimorfi. Vispārējā ķīmisko savienojumu cieto fāžu iedalījuma shēma ir parādīta 1.1 attēlā [5].



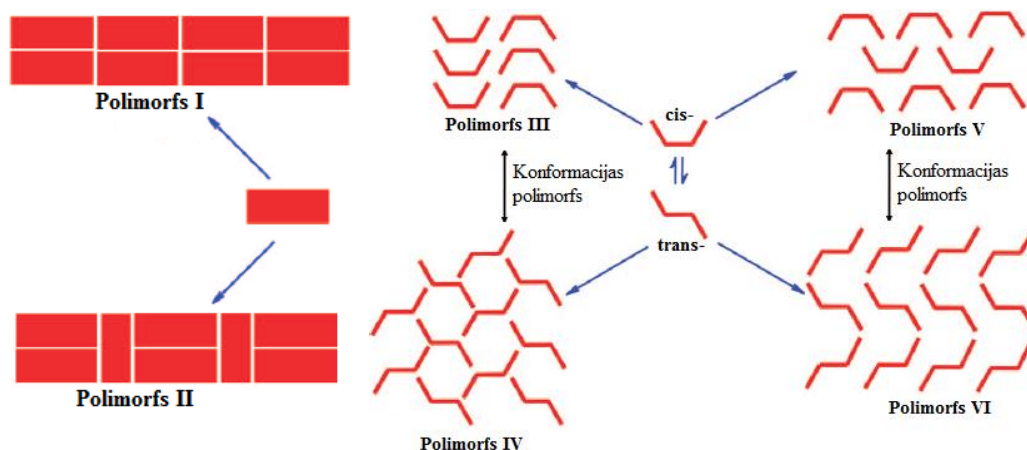
1.1. att. Cietvielu vispārējā iedalījuma shematiskais attēlojums [5]

## 1.2. Polimorfisms

Kā jau minēts iepriekš, par polimorfismu sauc vielas spēju pastāvēt vairāk nekā vienā kristāliskajā formā ar dažādiem molekulu sakārtojuma un/vai konformācijām kristāliskajā režģī [6]. Polimorfo formu strukturālās atšķirības kristāliskajā režģī izšķir caur diviem mehānismiem, proti, sakārtojuma polimorfos un konformācijas polimorfos. Sakārtojuma polimorfisms ir mehānisms, pēc kura konformācijas ziņā neelastīgas molekulas ir sakārtojušās dažādā atšķirīgā relatīvajā orientācijā dažādās trīsdimensiju struktūrās. Konformācijas polimorfisms savukārt ir mehānisms, pēc kura konformācijas ziņā elastīgas un lokanas molekulas veido dažādās kristāliskās formas, kurās atšķiras molekulu konformācija, un tādējādi veidojas atšķirīgas trīsdimensiju struktūras [7]. Minētie atšķirīgie polimorfisma veidi ir parādīti 1.2. attēlā. Parasti gan tīri konformācijas polimorfi ir ļoti reti novērojumi, un papildus konformācijas atšķirībām atšķiras arī molekulu savstarpējais novietojums.

Cietvielu relatīvo stabilitāti konstantā temperatūrā un spiedienā nosaka to Gibbsa enerģijas. Tā, piemēram, stabilāko polimorfo formu raksturo zemākā Gibbsa enerģijas vērtība. Eksperimentāli noteikts, ka noteiktā temperatūrā un spiedienā pastāv tikai viena polimorfā

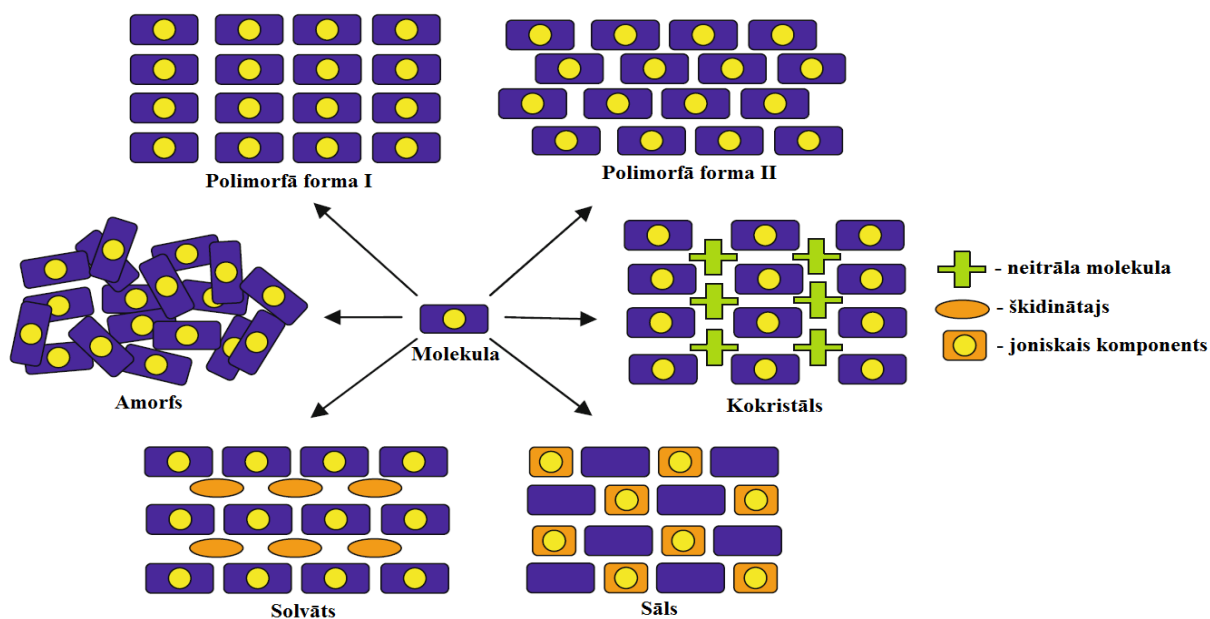
forma ar viszemāko Gībsa enerģiju vērtību (izņemot gadījumus, ka konkrētie apstākļi ir divu polimorfu līdzsvara apstākļi). Šis polimorfs ir termodinamiski stabilākais un citus polimorfus, ja tie attiecīgajos apstākļos galīgu laiku spēj eksistēt, nepārvēršoties stabilākajā polimorfā, dēvē par metastabilajām formām. Metastabilā forma līdz ar to ir tāda, kas ir termodinamiski nestabila, bet ierobežotu laiku pastāv neizmainījusies, pateicoties salīdzinoši lēnam pārvēršanās ātrumam par stabilāko formu. Farmācijas industrijā metastabilās forma dažkārt ir vēlamas, ņemot vērā to īpašības, piemēram, lielāku bioloģisko pieejamību, labāku plūstamību, labāku saspiežamību, un zemāku higroskopiskuma vērtību [3].



1.2. att. Shematiskais sakārtojuma (polimorfi I un II, III un V, IV un VI) un konformācijas (polimorfi III un IV, III un VI, V un VI, V un IV) polimorfu attēlojums [8]

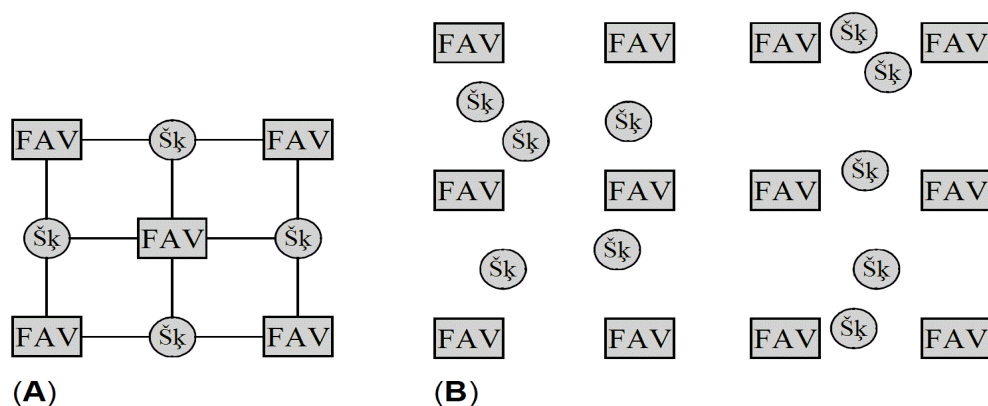
### 1.3. Solvāti un to stabilitātes raksturošana

Kā ja minēts iepriekš, pseidopolimorfisms ir parādība, kad vielas kristāliskajā režģī tiek iekļauta viena vai vairākas šķīdinātāja molekulas, kādas citas cietas neitrālas vielas molekulas, vai arī joniski fragmenti. Pseudopolimorfās formas sīkāk iedala solvātos, amorfas formās, sāļos un kokristālos. Par solvātiem sauc cietas vielas, kuru kristāliskajā režģī stehiometriskā vai nestehiometriskā veidā iekļāvušās kāda viena vai vairāku šķīdinātāju molekulas. Ja iekļautais šķīdinātājs ir ūdens, tad iegūto fāzi sauc par hidrātu. Amorfas cietvielas sastāv no nesakārtotām molekulām un tām nepiemīt noteikts periodisks kristālrežģis. Minētie piemēri ilustratīvi ir parādīti 1.3. attēlā [9].



1.3. att. Shematiskais attēlojums strukturālajām saistībām starp polimorfēm, kokristāliem, amorfām fāzēm, sāļiem un solvātiem [9]

**Solvātu iedalījuma veidi.** Stehiometriskajos solvātos šķīdinātāja molekulas ir neatņemama kristāliskās struktūras daļa, kuras kristāliskajā režģī ir iekļāvušās stehiometriskā attiecībā pret pamatvielu, un ir saistījušās ar ūdeņraža saitēm vai citām saistošām mijiedarbībām, kas var saturēt kopa daudzkomponentu kristālus. Šķīdinātāja izdalīšana no šo solvātu struktūras nav iespējama bez struktūras pilnīgas izjaukšanas un cietvielas pārveidošanās amorfā fāzē vai citā atšķirīgā šķīdinātāju nesaturošā kristāliskajā formā. Taču ies iespējami arī solvāti, kuru kristāliskajās struktūrās šķīdinātāja molekulas nav iekļāvušās stehiometriskā attiecībā pret pamatvielas molekulām. Šādos gadījumos šķīdinātāja molekulas parasti ir novietojušās uz virsmas, struktūras kanālos vai plākšņveida tukšumos. Šāds solvātu iedalījums ir parādīts 1.4. attēlā [4].



1.4. att. Shematiskais attēlojums solvātu strukturālajām atšķirībām. (A) Stehiometriskais solvāts. (B) Nestehiometriskais solvāts, kur šķīdinātāja molekulas ir izvietojušās kristāliskās struktūras plākšņveida tukšumos (pa kreisi) vai kanālos (pa labi) [4]

Šķīdinātāja molekulas ar pamatvielas molekulām parasti tiek saistīta ar vājām mijiedarbībām (ūdeņraža saitēm, Van der Vālsa, dipola-dipola mijiedarbībām). Aptuveni trešā daļa no farmaceutiski aktīvām vielām spēj veidot hidrātus [10]. Balstoties uz ūdens novietojumu kristāliskajā struktūrā, hidrātus un arī solvātus var iedalīt trijās grupās: savrupajos hidrātos, kanālveida hidrātos un jonu koordinācijas hidrātos.

Savrupajos hidrātos ūdens molekulas nav saistītas viena ar otru un atrodas izolētās pozīcijās. Kanālveida hidrātos ūdens molekulas atrodas blakus viena otrai un parasti veido ūdeņraža saites ar blakus esošajām ūdens molekulām. Kanālveida hidrāti vispārīgi iedalās divās apakšgrupās – tuneļu un planārajos kanālu hidrātos. Kanālveida hidrāti parasti ir nestehiometriski, un tajos var uzkrāties papildus ūdens molekulas, ja kristālu pakļauj augstam relatīvajam mitrumam. Notiekot šīm izmaiņām, pastāv iespēja, ka kristālrežģis paplašināšanās vai saraušies, notiekot hidratācijas vai dehidratācijas procesam. Planārajos hidrātos ūdens molekulas izkārtojas divdimensionālā veidā kādā struktūras plaknē. Trešā hidrātu grupa ir jonu koordinācijas hidrāti, kuros ar ūdens molekulu saistītās metāla joni [11].

**Solvātu termodinamiskā stabilitāte.** Solvātu fāzes stabilitāte, t.i. tieksme desolvatēties vai veidot nesolvatēto formu, var ļoti atšķirties, un ir viena no svarīgākajām īpašībām solvātus veidotspējīgu FAV izstrādē. Solvātu stabilitāte ir atkarīga no temperatūras un šķīdinātāja parciālā spiediena. Ja solvāts atrodas tajā pašā šķīdinātājā, tad tā stabilitāti ietekmē tikai temperatūra un kopējais spiediens. Solvatācija pakāpeniski palielinās, pazeminoties temperatūrai, kas nozīmē, ka solvāts kļūst stabilāks. Tādējādi kristalizācijas process ir labvēlīgāks pie pazeminātām temperatūrām. Pie nosacījuma, ja solvāts atrodas ārpus šķīdinātāja, stabilizējošā šķīdinātāja parciālais spiediens organiskiem šķīdinātājiem parasti ir tuvs nullei, bet hidrātu gadījumā to stabilizē gaisā esošais mitrums [3].

Hidrātu un bezūdens fāzes A līdzsvaru raksturo vienādojumi 1.1. un 1.2. [12]:

$$(1.1)$$

$$(1.2)$$

kur  $K$  – attiecīgā hidrāta stabilitātes konstante;  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ ,  $f$ ,  $g$ ,  $h$ ,  $i$ ,  $j$ ,  $k$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $s$ ,  $t$ ,  $u$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $AA$ ,  $BB$ ,  $CC$ ,  $DD$ ,  $EE$ ,  $FF$ ,  $GG$ ,  $HH$ ,  $II$ ,  $JJ$ ,  $KK$ ,  $LL$ ,  $MM$ ,  $NN$ ,  $OO$ ,  $PP$ ,  $QQ$ ,  $RR$ ,  $SS$ ,  $TT$ ,  $UU$ ,  $VV$ ,  $WW$ ,  $XX$ ,  $YY$ ,  $ZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ ,  $MMM$ ,  $NNN$ ,  $OOO$ ,  $PPP$ ,  $QQQ$ ,  $RRR$ ,  $SSS$ ,  $TTT$ ,  $UUU$ ,  $VVV$ ,  $WWW$ ,  $XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $AAA$ ,  $BBB$ ,  $CCC$ ,  $DDD$ ,  $EEE$ ,  $FFF$ ,  $GGG$ ,  $HHH$ ,  $III$ ,  $JJJ$ ,  $KKK$ ,  $LLL$ , <

veidošanās un augšanas ātrumu kopums [13]. Klasiskie kristālisko formu iegūšanas veidi ietver: kristalizēšanu no šķīduma, to atdzesējot, ietvaicēšana, piesātināšana, tvaika difūzija, kristalizācija no kausējuma, karstuma izraisīta transformācija, sublimācija, solvātu desolvatācija, izsālīšana, pH maiņa, liofilizācija u.c. Minētās metodes ļauj atklāt jaunas formas, kuras ir grūti vai pat neiespējami iegūt ar šķīduma kristalizācijas metodi [14].

Galvenie kristalizācijas procesa parametri ietver šķīdinātāja vai šķīdinātāju maisījuma izvēli, pārsātināta šķīduma veidošanas metodi (atdzesēšana, šķīdinātāja ietvaicēšana, šķīdinātāja pievienošana, kurā viela šķīst mazāk), pārsātināta šķīduma veidošanas ātrumu, piedevu izmantošanu un izmantoto temperatūru. Solvātus un hidrātus praktiski var izmantot kā farmaceitiski aktīvo vielu zāļu formas kādā preparātā vai arī tālāk tos dehidratejot/desolvātejot iegūt kādu jaunu polimorfu lietošanai kā zāļu gala formu [15].

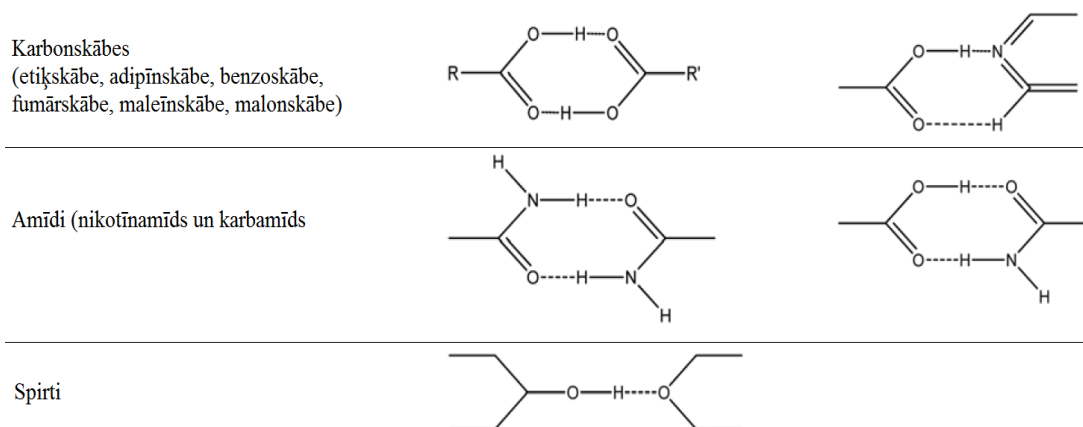
Solvātu desolvatācija tiek izmantota kā metode, lai atklātu un iegūtu polimorfās formas, kuras nevar iegūt kristalizēšanas procesā. Bieži desolvatēšanas procesā solvāti saglabā sākotnējo solvāta kristālisko struktūru un uzrāda tikai samērā nelielas izmaiņas kristālrežģa parametros. Tomēr, kā minēts iepriekš, izplatītāks ir gadījums, kad šķīdinātājam ir liela nozīme režģa stabilizēšanā un desolvatācijā rodas jauna kristāliskā forma, amorfa fāze vai novērojamas struktūras izmaiņas, kuras raksturo vismaz režģa parametru maiņas [4].

Sāļi ir joniskas daudzkomponentu sistēmas, kurās ir notikusi protona pārnese no skābes uz bāzi. Sāļu veidošana ir gan FAV izolācijas, gan attīrīšanas metode. Alkaloīdi parasti tiek iegūti no augiem sāļu veidā, jo molekulā esošais slāpekļa atoms viegli veido sāļus. Turklāt lielāka daļa no farmaceitiskajiem preparātiem satur kādu slāpekli saturošu funkcionālo grupu. Atkarība no anjona, mainās FAV šķīdība, stabilitāte un higroskopiskums. Biežāk izmantotie sāļus veidojošie anjoni un katjoni ir uzskaitīti 1.2. tabulā [16]. Molekulāri savienojumi, kuros nav notikusi protona pārnese un kuros abas to veidojošās vielas normālos apstākļos ir cietas, tiek saukti par kokristāliem.

## Biežāk izmantotie sāļus veidojošo anjonu un katjonu piemēri

	Sāļi veidojošie pretjoni	Piemēri
Anjoni	Neorganiskas skābes	hlorīdi, bromīdi, sulfāti, nitrāti, fosfāti
	Sulfonskābes	Mezilāts, tozilāts, izetionāts, besilāts
	Karbonskābes	Acetāts, propionāts, maleāts, benzoāts, salicilāts, fumarāts
	Skābās aminoskābes	Glutamāts, aspartāts
	Hidroksiskābes	Citrāts, laktāts, sukcināts, tartrāts, glikolāts
	Taukskābes	Heksanoāts, oktanoāts, dekanoāts, oleāts, stearāts
	Skābes vai nešķīstošie sāļi	Pamoāts, rezināts
Katjoni	Metāli	Nātrijs, kālijs, kalcijs, magnijs, cinks
	Organiskie amīni	Trietilamīns, etanolamīns, trietanolamīns, meglumīns, etilendiamīns, holīns
	Bāziskās aminoskābes	Arginīns, lizīns, histidīns
	Bāzes vai nešķīstošie sāļi	Prokaīns, benzatīns

Par kokristāliem dēvē viendabīgas kristāliskās fāzes, kas sastāv no diviem vai vairākiem neitrāliem komponentiem, kas izvietojusi unikālu kristālisko struktūru. Tipiska kokristāla veidošana ietver trīs darbības: koformera izvēli, datormodelēšanas veikšanu un kokristāla raksturošanu. Biežāk izmantotās kokristālu veidotāju grupas ir parādītas 1.5. attēlā [17].

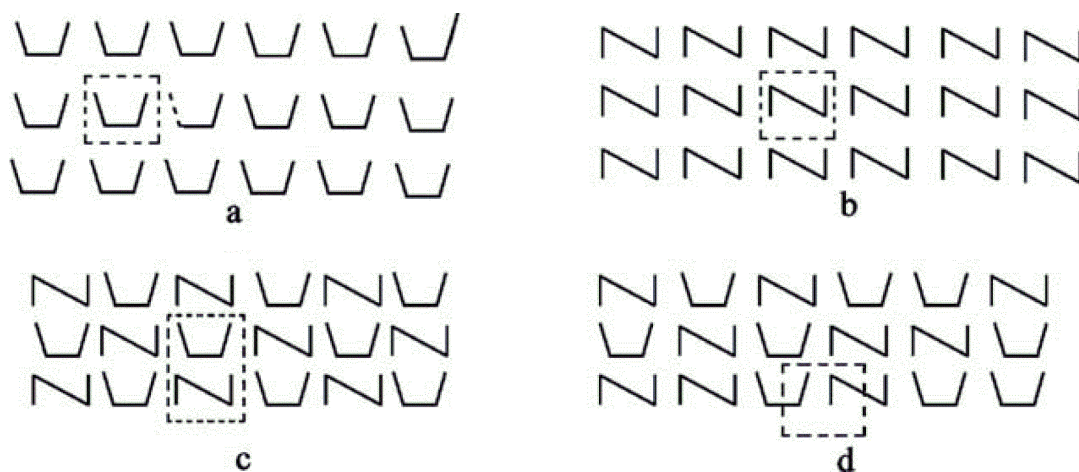


1.5. att. Biežāk izmantoto kokristālu veidotāju grupas un piemēri [17]

### 1.5. Kristālisko struktūru raksturošana

Molekulārā līmenī molekulārie kristāli ir saistīti ar dažāda veida mijiedarbībām, kaut gan lielākā daļa no tām ir diezgan vājas salīdzinājumā ar mijiedarbībām, kuras pastāv starp atomiem ķīmiskajos savienojumos. Enerģijas daudzums, kas līdzvērtīgs izmaiņām starpmolekulārajās mijiedarbībās, ir pietiekams, lai panāktu izmaiņas molekulu torsijas leņķu vērtībās, bet parasti nepietiekams, lai būtiski mainītu saišu garumu vai leņķus. Tādēļ tādām

molekulām, kurām piemīt iespēja pastāvēt stāvokļos ar dažādām atšķirīgām torsijas leņķu vērtībām, dažādos polimorfos molekulārā konformācija var ievērojami atšķirties. Ka jau minēts iepriekš, konformācijas polimorfisms ir vienas molekulas dažādu konformēru eksistence dažādās kristāliskajās struktūrās. Konformēriem, kurus eksperimentāli var novērot kristāliskajās struktūrās parasti ir tuvas enerģijas vērtības. Konformācijas izomorfisms ir vienas molekulas dažādu konformēru eksistence vienā kristāliskajā struktūrā, ja struktūras asimetriskā vienība ir veidota no vairāk nekā vienas molekulas. Konformācijas sinmorfisms apraksta situāciju, kad dažādi konformēri nejauša kārtībā ir novietojušies kristāliskajā režģī. Šī situācija ir bieži sastopama, ja diviem vai vairākiem konformēriem ir ģeometriski līdzīga molekulārā formas. Minētie piemēri ir parādīti 1.6. attēlā [18].



**1.6. att. Shematisks dažādu konformācijas veidu attēlojums. (a) un (b) konformācijas polimorfisms; (c) konformācijas izomorfisms; (d) konformācijas sinmorfisms [18].**

Pie starpmolekulārajām mijiedarbībām pieder Van der Vālsa mijiedarbības, dipola-dipola, dispersijas mijiedarbības, Pauli atgrūšanās, ūdeņraža saites, donora-akceptora, elektrostatiskās mijiedarbības u.c. Kristāliskajā struktūrā esošo mijiedarbību analīze, prognozēšana un kristālu struktūras kontrole ir ļoti svarīgi uzdevumi farmācijas zinātnē.

Kristālisko struktūru aprakstīšana, izmantojot klasiskās *ab initio* kvantu aprēķinu metodes, kas ir balstītas uz starpmolekulāro mijiedarbības enerģiju, prasa ļoti lielus datorresursus un aizņem daudz laika, kā arī parasti ļoti nekorekti apraksta vājos pievilkšanās spēkus (piem.,  $\pi-\pi$  mijiedarbības). Tāpēc tiek meklētas vienkāršākas metodes, kas dod iespēju izprast un kvantitatīvi aprakstīt enerģijas kristāliskajās struktūrās. PIXEL metode, kas ir balstīta uz empīrisku mijiedarbības enerģijas sadalīšanu pa vairākiem mijiedarbības enerģijas aspektiem: Kulona, polarizācijas, dispersijas un atgrūšanas spēkiem, sniedz nozīmīgu informāciju par pakojumu un starpmolekulārajām mijiedarbībām kristāliskajās struktūrās.

Izmantotajā Kulona-Londona-Pauli (CLP) spēku modelī tiem pieņemts, ka jebkura starpmolekulārā mijiedarbība var tikt sadalīta par Kulona-polarizācijas, dispersijas (Londona) un atgrūšanas (atkarībā no pārklāšanās, Pauli) sastāvdaļām. Kulona mijiedarbības enerģija starp diviem elektronu blīvumiem tiek novērtēta pēc skaitliskās integrēšanas pa pikseļu-pikseļu pāriem, un tai nav nepieciešama parametrizācija. Polarizācijas enerģijas tiek aprēķināta no visiem apkārt esošiem elektronu pikseļiem polarizētā laukā. Dispersijas enerģija ir pikseļu-pikseļu pāru Londona tipa mijiedarbības summa un ir atkarīga no vairākiem atlasas parametriem, kā arī polarizācijas un jonizācijas potenciāla. Atgrūšanas enerģija ir pusempīriskā funkcija, ko nosaka pēc pārklāšanās integrāļa starp blakus esošajiem elektronu pikseļiem (Pauli atgrūšanās), kura tiek koriģēta, izmantojot elektronegativitātes atšķirības [19].

### 1.6. Polimorfo formu pētīšanas metodes

Pastāv dažādas metodes, kuras var izmantot polimorfo formu pētījumiem. Metodes, kurus visbiežāk izmanto, ir uzskaitītas 1.3. tabulā [20]. Katram konkrētam gadījumam metodes izvēle ir atkarīga no īpašībām, kuras vēlas noskaidrot. Parasti ir ieteicams izmantot divas vai vairākas papildus metodes, lai iegūtu uzticamu informāciju par interesējošo formu.

1.3. tabula

Cietvielu pētīšanai plašāk izmantotās metodes

Metode	Iegūtie dati	Īpašības
Rentgendifraktometrija	Rentgendifraktogramma	Kristalogrāfiskās īpašības
Infrasarkana spektrometrija	Infrasarkanais spektrs	Ķīmiskās īpašības
Ramana spektrometrija	Ramana spektrs	Ķīmiskās īpašības (+ IR)
Kodolmagnētiskās rezonanses spektrometrija	Kodolu magnētiska rezonanses spektrs	Ķīmiskās īpašības
Diferenciāli skenējošajā kalorimetrijā	Siltuma plūsma atkarībā no temperatūras	Siltuma funkcijas
Termogravimetrija	Masas izmaiņa atkarībā no temperatūras	Solvāta/hidrāta pētījumi

#### *Rentgendifraktometrija*

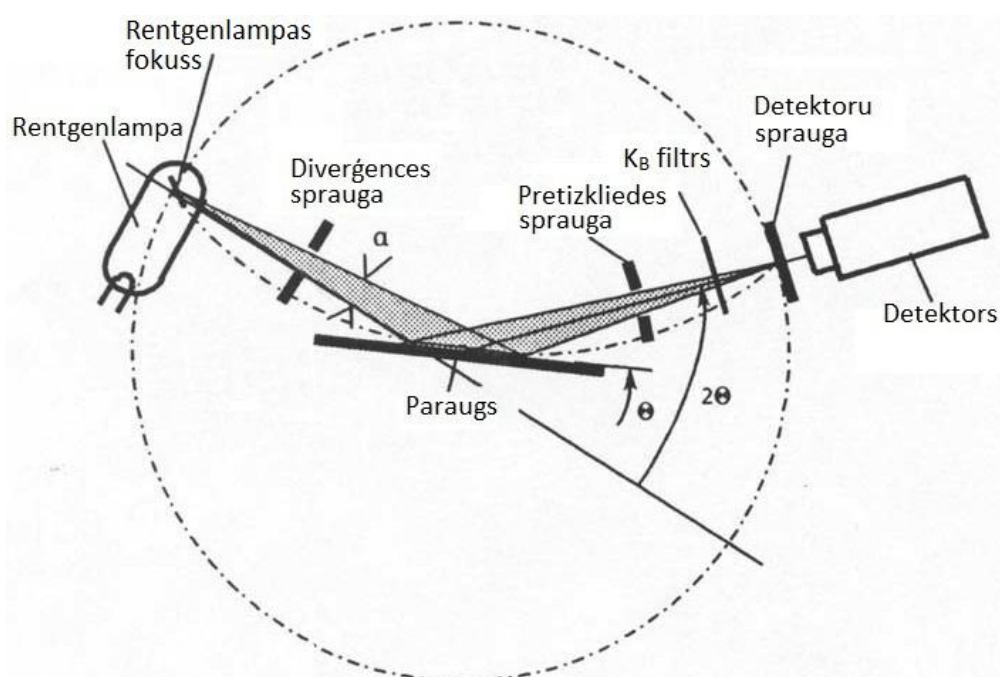
Darbā tiek izmantota pulvera rentgendifraktometrija, jo tā ļauj diezgan ātri un precīzi noteikt kvalitatīvo un kvantitatīvo kristālisko fāžu daudzumu pētāmajā paraugā. Mijiedarbības rezultātā starp rentgenstaru un paraugu tiek radīti sekundārie rentgenstari, kuru virziens pēc Brega vienādojuma ir saistīts ar starpplakņu attālumiem kristāliskajā struktūrā:

(1.3)

kur  $\lambda$  – viļņa garums,  $d$  – attālums starp plaknēm,  $\theta$  – difrakcijas leņķis.

Pulvera rentgendifraktometrija ir viena no izplatītākajām metodēm, lai raksturotu vielas polimorfās formas, jo diviem polimorfēm atšķiršies refleksu pozīciju novietojums un intensitātes difraktogrammā. Tālāk ir aprakstīti dažī citi plašāk izmantotie pulvera rentgendifraktometrijas izmantošanas veidi [21].

- Kvantitatīvā fāžu sastāva noteikšana vienas vielas polimorfo formu maisījumam, pēc refleksu augstumiem.
- Kristālu izmēru noteikšana, pēc refleksu paplatinājumiem.
- Kristālu formas noteikšana, pēc refleksu simetrijas.
- Kristāla termiskās izplešanās raksturošana, izmantojot *in-situ* karsēšanas aprīkojumu.



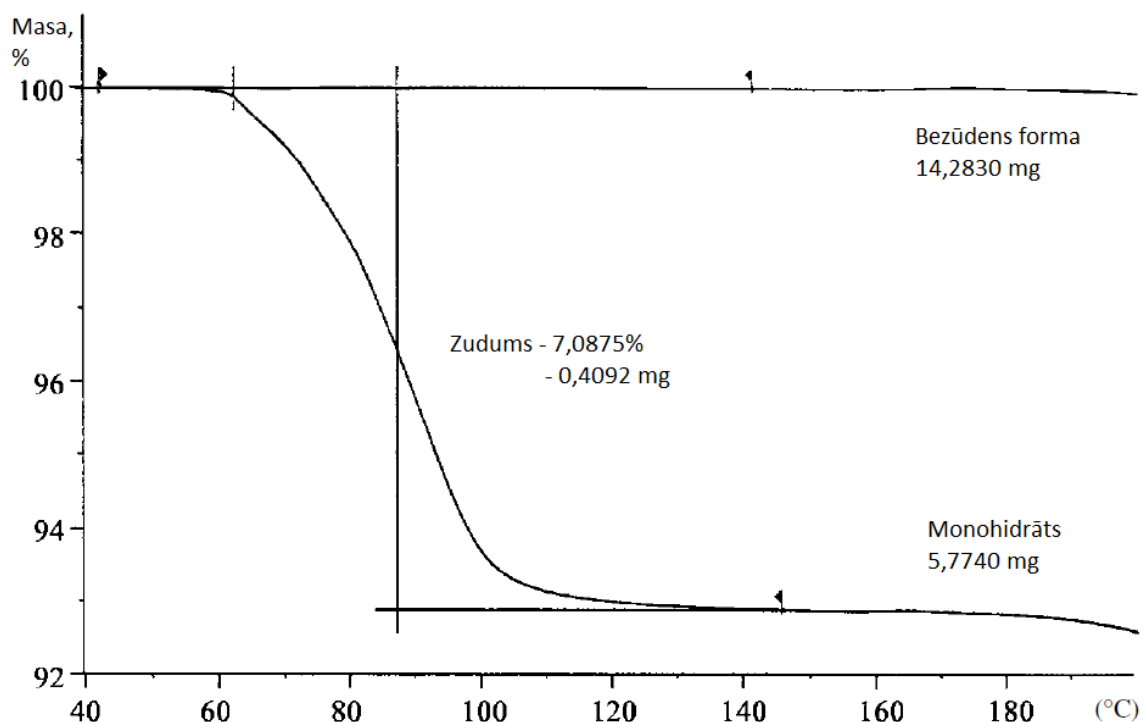
1.7. att. Shematiskais attēlojums difraktometra sistēmai (Brega-Brentāno ģeometrija) [22]

Attēlā 1.7. ir parādīta Brega-Brentāno ģeometrijas pulvera rentgendifraktometra shematiskais attēlojums, kurā ir attēloti pamatelementi, kādi ir nepieciešami, lai būtu iespējams uzņemt difraktogrammu [22].

Rentgenlampā tiek ģenerēti rentgenstari, kurus izmanto, lai apstarotu paraugu noteiktā leņķī. Rentgenstari izdalās pēc elektronu sadursmes ar anodu. Šos rentgenstarus virza uz paraugu, kas ir saberzts pulverī. Rentgenstari iet cauri diverģences spraugai, lai sašaurinātu staru kūli un tie tiktu novirzīti pareizajā virzienā. Pēc sadursmes ar paraugu, stari tiek atstaroti (jeb korektāk: tiek emitēti sekundārie rentgenstari), kuri iziet cauri pretizkliedes spraugai, kam seko nevēlamā  $K_{\beta}$  starojuma nofiltrēšana. Detektorā tiek uztverti sekundārie rentgenstari un tur tie tiek pārveidoti par elektriskajiem signāliem.

## Termogravimetrija

Termogravimetrijas analīze mēra parauga masas izmaiņas atkarībā no temperatūras un laika. Tas sniedz informāciju par paraugā esošajām gaistošajām sastāvdaļām, līdz ar to var tikt izmantota solvātu un hidrātu analīzē, kā arī sniedz informāciju par parauga sadalīšanās un sublimācijas procesiem. Vispārīga termogravimetrijas analīzē iegūta termogramma ir parādīta 1.8 attēlā. Attiecībā uz glikozes bezūdens formu nav novērots masas zudums, bet monohidrāta gadījumā novēro 7,1 % masas zudumu, kas ir nedaudz zemāk par teorētiski sagaidāmo 9,1 %, kas atbilstu glikozes:ūdens attiecībai 1:1 [18].



1.8. att. TGA līknes glikozes bezūdens un monohidrāta formām [18]

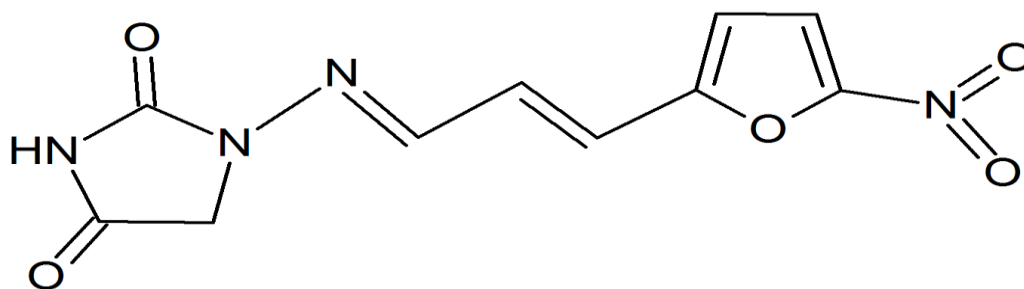
## 1.7. Furazidīna raksturojums

Zāļu „Furagīns” farmaceitiski aktīvā viela furazidīns ir antibakteriāls līdzeklis ar bakteriostatisku iedarbību, efektīvs gan pret grampozitīvo (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis*), gan pret gramnegatīvo (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Salmonella*, *Shygella*, *Proteus*, *Enterobacter u.c.*) mikrofloru [23].

Furazidīns ir dzeltens kristālisks pulveris, kušanas temperatūra ir 267-270 °C. Labi šķīst ūdenī un citos polāros šķīdinātājos. CAS Nr. 1672-88-4, pēc IUPAC nomenklatūras furazidīna nosaukums ir 1-[(E)-[(E)-3-(5-nitrofurān-2-il)prop-2-ilidēn]amino]imidazolidīn-2,4-dions. Tā ķīmiskā struktūra ir redzama 1.9. attēlā [24].

Furazidīnam ir zināmi 5 polimorfās formas (I, II, III, IV un V) kā arī vairāki solvāti (dimetilformamīda, tetrahidrofurāna, dimetilsulfoksīda) un jauktie solvāti

(dimetilformamīds:ūdens, tetrahidrofurāns:ūdens). Stabilāka forma ir polimorfā forma I, kas secināts no iepriekš veiktajiem formu stabilitātes pētījumiem. Veicot solvātu karsēšanu paaugstināta temperatūra, notiek desolvatācijas process, un visi solvāti pārvēršas pār I polimorfo formu [1].



1.9. att. Furazidīna struktūrformula

## 2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

### 2.1. Izmantotie reaģenti, aparatūra un izvēlēto farmaceitiski aktīvo vielu formu iegūšana

- Rentgendifraktogrammu iegūšana – izmantots rentgendifraktometrs *Bruker D8 Advance*. Izmanto  $\text{CuK}_\alpha$  starojumu ar viļņu garumu 1,54180 Å. Anodspriegums un anodstrāva tiek uzstādīta kā 40 kV un 40mA attiecīgi. Kā  $\text{K}_\beta$  filtru izmanto 0,02 mm biezu niķeļa foliju. Izmanto 0,6 mm platu diverģences un 8,0 mm platu pretizkliedes spraugu. Rentgendifraktogrammas uzņemšanu veic, izmantojot mērījuma soli  $0,02^\circ$  un skaitīšanas laiku uz soli 0,1 s intervālā no 3 līdz  $30^\circ 2\Theta$  skalā. Izmantots detektors *LynxEye*. Parauga turētājs - 0,40 mm dziļa stikla kivete

- Rentgendifraktogrammu iegūšana paaugstinātā temperatūrā – izmantots rentgendifraktometrs *Bruker D8 Discover*. Izmanto  $\text{CuK}_\alpha$  starojumu ar viļņu garumu 1,54180 Å. Anodspriegums un anodstrāva tiek uzstādīta kā 40 kV un 40mA attiecīgi. Kā  $\text{K}_\beta$  filtru izmanto 0,02 mm biezu niķeļa foliju. Izmanto 0,6 mm platu diverģences un 8,0 mm platu pretizkliedes spraugu. Rentgendifraktogrammas uzņemšanu veic, izmantojot mērījuma soli  $0,02^\circ$  un skaitīšanas laiku uz soli 0,1 s intervālā no 3 līdz  $30^\circ 2\Theta$  skalā. Izmantotais detektors *LynxEye*. Uzstādīta siltumkamera *MRI*, kura izmantota temperatūru robežās no 30 līdz 120 °C.

- Derivatogrammu iegūšanai izmantoja SII Exstar6000 TG/DTA6300 iekārtu, darbības režīmu skatīt pie attiecīgā eksperimenta apraksta. Lietoja alumīnija parauga turētāju.

- Dejonizēts ūdens – dejonizēts laboratorijā, *Adrona Crystal5*, elektrovadītspēja  $<0,3 \mu\text{S}$ .

Izmantotie reaģenti ir uzskaitīti 2.1 tabulā

## Eksperimentos izmantotie šķīdinātāji

Reāģenti	Tīrība	Riska un drošības frāzes
Furazidīns	99,9 %	R36/37/38, S26
Dimetilformamīds (Sigma-Aldrich)	99,9 %	R61, R20/21, R36, S53, S45
Tetrahidrofurāns (Acros Organics)	99,8 %	R11, R19, R36/37, R40, S16, S29, S33
1,4-Dioksāns (Acros Organics)	99 %	R11, R19, R36/37, R40, R66, S9, S16, S36/37, S46
Etanols (Merck)	99 %	R11, S7, S16
Metanols (Sigma-Aldrich)	99 %	R11, R23/24/25, R39/23/24/25, S7, S16, S36/37, S45
Acetonitrils (Sigma-Aldrich)	99,8 %	R11, R20/21/22, R36, S16, S36/37
N-propanols (Acros Organics)	99 %	R11, R41, R67, S7, S16, S24, S26, S39
Toluols (Acros Organics)	99 %	R11, R38, R48/20, R63, R65, R67, S36/37, S29, S46, S62
Etilacetāts (Sigma-Aldrich)	99,7 %	R11, R36, R66, R67, S16, S26, S33
n-Butilacetāts (Acros Organics)	99 %	R10, R66, R67, S25
terc-Butilmetilēteris (Sigma-Aldrich)	98 %	R11, R38, S9, S16, S24
Dihlormetāns (Sigma-Aldrich)	99,7 %	R36/37/38, R40, R67, S23, S24/25, S36/37
Hloroforms (Acros Organics)	99,2 %	R22, R38, R40, R48/20/22, S36/37
Nitrometāns (Sigma-Aldrich)	98 %	R5, R10, R22, S41
Izopropilspirts (Acros Organics)	99 %	R10, R37/38, R41, R67, S7/9, S13, S26, S37/39, S46
Benzilspirts (Acros Organics)	99 %	R20/22, S23, S24/25, S26, S37/39, S38, S45
Cikloheksanols (Acros Organics)	99 %	R20, R22, R37, R38, S24, S25

Riska un drošības frāžu skaidrojumu var redzēt 1. pielikumā

#### Iegūto furazidīna solvātu sintēzes process

**Furazidīna dimetilformamīda solvāts.** Solvātu ieguva, šķīdinot 0,2 g furazidīna 5 mL dimetilformamīdā ~70 °C temperatūrā, līdz ieguva piesātinātu šķīdumu. Iegūto šķīdumu filtrēja caur kroku filtru un uzglabāja istabas temperatūrā. Ja nogulsnes neveidojās, šķīdumu sadalīja divās daļās, vienu atvērtā kolbā atstāja laboratorijas apstākļos, un otru noslēgtā kolbā ievietoja pazeminātā temperatūrā (-6 °C).

**Furazidīna dimetilformamīda:ūdens solvāts.** Furazidīna šķīdināšanu veic iepriekš pagatavotos DMF:H<sub>2</sub>O maisījumos attiecībās: 95:5%; 90:10%; 85:15%; 80:20% (v/v). Jaukto

solvātu iegūšanai visos iepriekš minētajos šķīdinātāju maisījumos šķīdināja 0,2 g furazidīna (80:20% šķīdinātāju maisījumā šķīdināja 0,05 g furazidīna).

**Furazidīna tetrahidrofurāna:ūdens solvāts.** Furazidīna šķīdināšanu veic iepriekš pagatavotas THF:H<sub>2</sub>O maisījumos attiecībās: 98:2%; 95:5%; 90:10% (v/v). Jaukto solvātu iegūva, 30 mL gandrīz līdz viršanas temperatūrai ~60 °C uzkarstētā šķīdinātāju maisījumā šķīdinot 0,1 g furazidīna. Iegūto šķīdumu filtrēja un uzglabāja pazemināta temperatūra (-6 °C).

**Furazidīna dimetilsulfoksīda solvāts.** Solvātu iegūva, šķīdinot 0,2 g furazidīna 5 mL dimetilsulfoksīda ~70 °C temperatūrā, līdz iegūva piesātinātu šķīdumu. Iegūto šķīdumu filtrēja caur kroku filtru un uzglabāja istabas temperatūrā.

Lai pārlicinātos, vai ir iegūta nepieciešamā forma, iegūtajam cietajam produktam uzņēma rentgendifraktogrammu un salīdzina to ar literatūrā pieejamajām furazidīna kristālisko formu difraktogrammām.

## 2.2. Paraugu sagatavošana analīzei

### Pulvera rentgendifraktometrija

Pulverveida paraugus pārnesa un iepresēja 0,40 mm dziļā stikla rentgendifraktometrijas kivetē. Nepieciešamības gadījumā vielu pirms pārņemšanas kivetē saberž ahāta piestā.

### Derivatogrāfija

Izmantoja temperatūras lineāras izvēršanas metodi, karsējot 7-10 mg furazidīna solvāta alumīnija kausiņos, palielinot temperatūru no 25 °C līdz 200 °C ar soli 5 °C minūtē slāpekļa atmosfērā (plūsmas ātrums – 100 mL/min). Sākuma ievieto analizējamo tukšo kausiņu, lai varētu nokalibrēt aparātu un precīzi zināt iesvērtu solvāta daudzumu. Pēc kalibrēšanas kausiņu izņēma, aptuveni pusi no augstuma piepildīja ar vielu un ievietoja atpakaļ iekārtā, kur notika parauga analīze un tika novērotas masas izmaiņas.

## 2.3. Starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas aprēķināšana

### Darbības ar failu iegūšanas moduļiem, iegūstot oeh failus

Lejuplādē CLP programmas failus, lai varētu veikt solvātu kristālisko struktūru starpmolekulāro mijiedarbību analīzi un salīdzinātu un izprastu analizēto kristālisko struktūru stabilitāti. Failus instalē direktoriņā C:\

Starpmolekulāro mijiedarbību aprēķinam lieto iepriekš noteiktās furazidīna jaukto solvātu kristāliskās struktūras [25]. Lai aprēķinu rezultātus tālāk varētu izmantot PIXEL programmā, jāveic jaukto solvātu kristālisko struktūras optimizāciju, sadalot to uz pāriem: furazidīns:šķīdinātājs, furazidīns:ūdens un šķīdinātājs:ūdens. Lai iegūtu oeh failu, sākumā atbilstoši jāsaņem kristalogrāfiskās informācijas *cif* fails. *Cif* failā papildus tur jau esošajai

informācijai pieraksta kopējo asimetriskās vienības ķīmisko sastāvu, kā arī individuālo solvātā esošo molekulu ķīmiskās formulas. Pēc tam atver komandrindas konsoli attiecīgajā mapē ar izvēlēto *cif* failu un ieraksta komandu:

`c:\clp\batch\runretcif` NAME, kur NAME vietā ieraksta attiecīgas kristāliskās struktūras saīsināto nosaukumu no 6 līdz 8 simboliem, kam jāsakrīt ar *cif* faila nosaukumu. Papildjautājumos ierakstā: 0, 0, 0, kas nosaka, ka ūdeņraža atomu pozīcijas tiks normalizētas uz standarta saišu garumiem; izejas failā neizdos visas molekulu saites; un pārbaudīs molekulā identificēto ūdeņraža atomu skaitu un salīdzinās to ar *cif* faila sākumā uzdoto skaitu. Tālāk ieraksta vēl divas komandas, kas nepieciešamas atomu identitātes uzdošanai un daļlādiņu noteikšanai:

`c:\clp\batch\runretcor` NAME, papildjautājumā ieraksta NAME.oih;

`c:\clp\batch\runretcha` NAME

#### AA-CLP modulis un rezultātu faili

Iegūtais *oeh* fails tiek izmantots, rēķinot mijiedarbības enerģiju pēc empīriskās atoma-atoma Kulona-Londona-Pauli (AA-CLP) metodes. Attiecīgajā mapē iekopē aprēķina parametrus saturošu failu *clppar\_standard.par* no `c:\clp\doc\retcif` mapes un nomaina nosaukumu uz *clppar.par*. Šai failā otrajā rindā parametru 40 nomaina uz 2000, lai palielinātu aprēķinā ietvertu molekulu skaitu. Komandrindas konsolē raksta komandu:

`c:\clp\batch\runclpcry` NAME

Iegūtajā NAMEclp.pri failā tiek uzdot vairāki iegūtie struktūras raksturojošie rezultāti. Sākot ar nākamo rindu aiz vārdiem *max c.o.m. dist* var redzēt ģeometriskos un enerģētiskos parametrus, kas raksturo visas struktūrā atrastās vienas molekulas mijiedarbības ar citām blakus esošām molekulām un attiecīgo šīs molekulas saistošo simetrijas operāciju. Rindā ar *Ec,p,d,r,cd,t* var redzēt kopējo struktūru raksturojošo kristālrežģa enerģiju un to veidojošo četru komponentu vērtības.

#### PIXEL izejas failu sagatavošana un rezultātu faili

Pēc iepriekš aprakstītajām operācijām iegūtais *oeh* fails tiek izmantots PIXEL moduļa ievades failu sagatavošanai. Lai rēķināšanai varētu izmatot PIXELC moduli (PIXEL versija kristālisku struktūru analīzei), nepieciešams iegūt ievades failu *inp*, failu ar paplašinājumu *den*, kas satur informāciju par molekulas elektronu blīvumu, kā arī darba mapē nepieciešams iekopēt PIXEL parametru failu *pixpar.par*, kas satur empīriskos parametrus, kuri tiks izmantoti aprēķinā. Komandrindas konsolē ieraksta komandu:

`c:\clp\batch\runpixmt2` NAME, kas izdos *ab initio* aprēķinu programmas *Gaussian* ievades failu *gjf* molekulas elektronu blīvuma aprēķināšanai un tālākai ierakstīšanai *den* faila veidā. Šo failu palaiž datorprogrammā *Gaussian 09*, un iegūst attiecīgas molekulas

*den* failu, kas tiek saglabāts `c:\clp\doc\dens` direktoriņā. Pirms uzsāk ilgu aprēķina laiku prasošo PIXEL aprēķinu, pārlicinās par visu failu esamību: *inp*, *den*, kā arī *pixpar.par* fails. Papildus tam *inp* failā izmaina parametru, kas aprēķinā ietverto simetrijas operāciju skaitu palielina pēc iespējas tuvāk maksimālajai atļautajai vērtībai 900 (šiem aprēķiniem lietotais attāluma parametrs ir 38-40 Å). PIXELC modeļu iesākšanai ieraksta komandu:

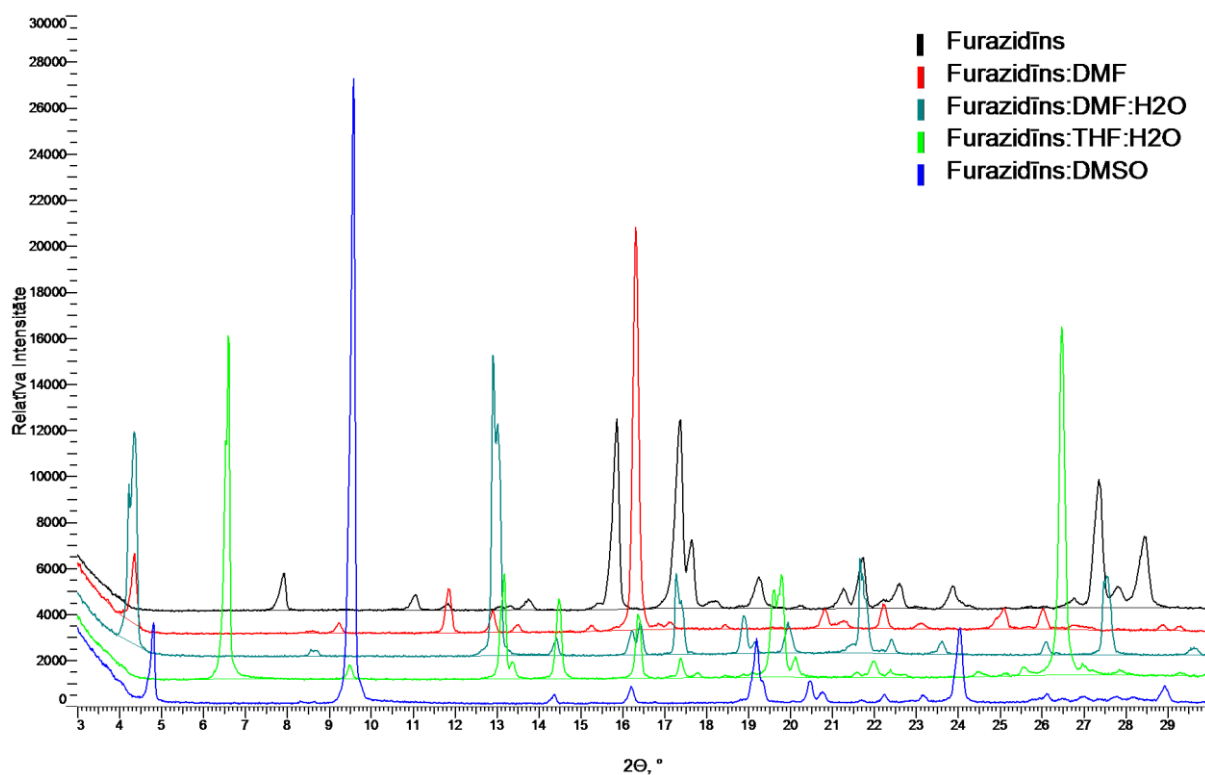
```
c:\clp\batch\runpixelc NAME NAME NAMExxa NAMExxb
```

Pēc aprēķināšanas izveidojas divi faili: *NAME.mlc* un *NAMEpix.pri*. Pirmajā no failiem katram no analizētajiem molekulu pāriem (kas atbilst katrai analizētajai simetrijas operācijai) tiek uzdots kopējās mijiedarbības enerģijas un to veidojošo četru enerģijas komponentu vērtības. Otrajā pēc *Pixel coul,pol,disp,rep,celdip,tot* rindas var redzēt kopējo struktūru raksturojošo kristālrežģa enerģiju un to veidojošo četru komponentu vērtības.

### 3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

#### 3.1. Furazidīna polimorfi un iegūtie savienojumi

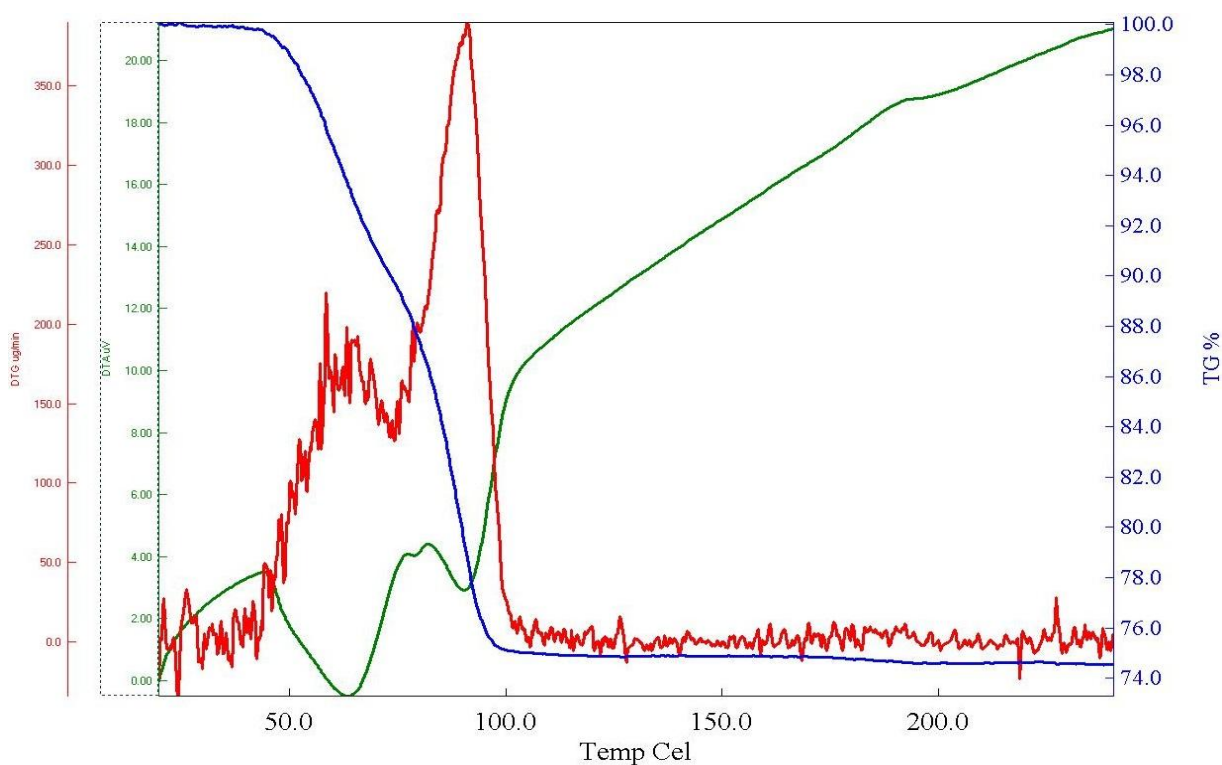
Furazidīnam eksistē 5 polimorfās formas (I, II, III, IV un V) kā arī vairāki solvāti (dimetilformamīda, tetrahidrofurāna, dimetilsulfoksīda). Maģistra darba ietvaros ar kristalizēšanas metodi veikts priekšpētījums, pārbaudot, vai nenovēro vieglu jaunu furazidīna kristālisko solvātu veidošanos no jauniem, kā arī jau zināmajiem solvātus veidojošajiem šķīdinātājiem (skatīt 2.1. tabulu), kas pārstāv dažādas šķīdinātāju klases. Identifikācijai tiek uzņemtas difraktogrammas visiem iegūtajiem pulverveida paraugiem un izsecināts par jauno formu veidošanos vai neveidošanos. Tiesa, no 2.1. tabulā minētajiem šķīdinātājiem tiek atnesti vairāki šķīdinātāji, kur furazidīns neiešķīda, un līdz ar to no tiem nav vērts turpināt kristalizēšanas procesu. Iegūto solvātu rentgendifrakcijas ainas var redzēt 3.1. attēlā. Papildus šiem solvātiem ir uzņemtas derivatogrammas, kuras var redzēt 2. pielikumā.



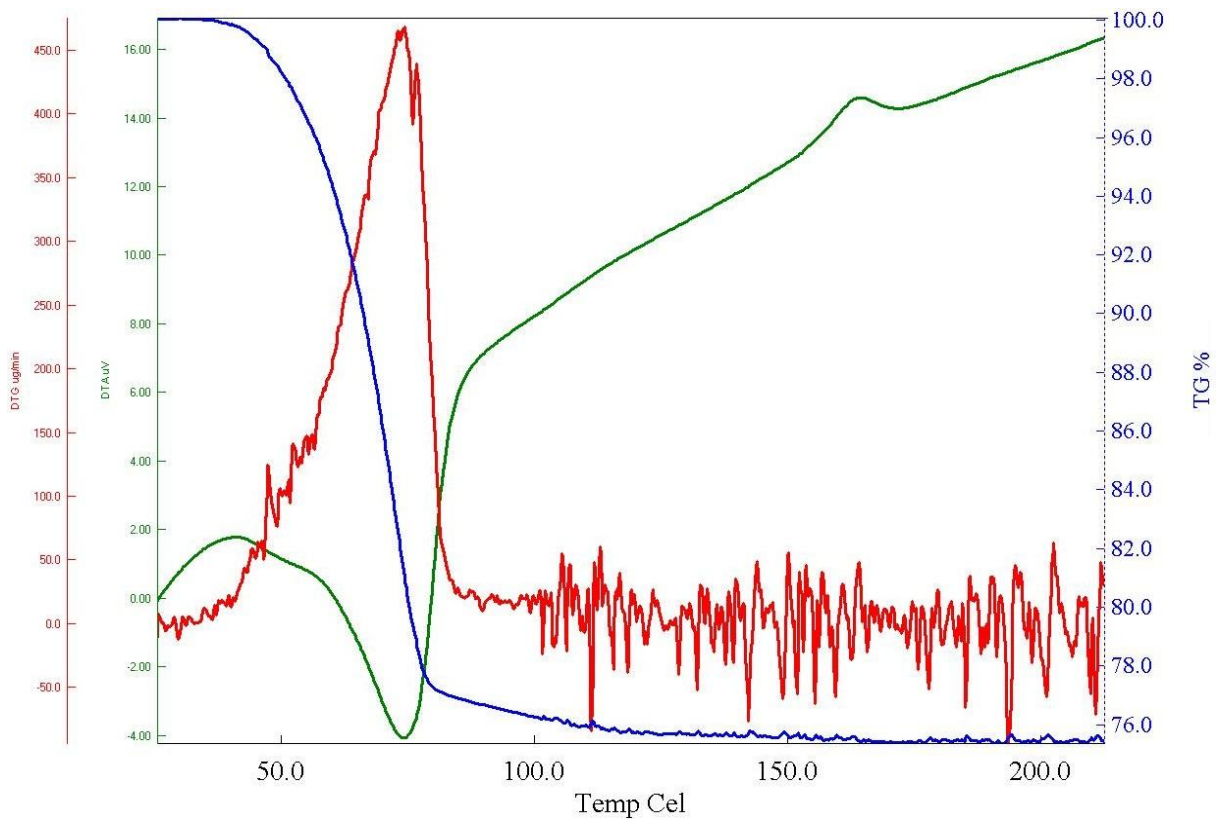
#### 3.1. att. Furazidīna polimorfu un iegūtu solvātu rentgendifrakcijas ainas

Dimetilformamīda solvāta iegūšanas procesā tika novērots, ka istabas temperatūrā pēc atdzesēšanas veidojas furazidīna:DMF solvāts ar attiecību 1:1, ko apliecina 21% masas zudums DTA/TG līkne (1. att. 2. pielikumā). Līdzīgi istabas temperatūrā veidojas dimetilsulfoksīda solvāts ar furazidīna:DMSO attiecību 1:1. Spriežot pēc termiskās analīzes datiem, kur masas zudums ir lielāks nekā teorētiski aprēķinātais, var secināt, ka paraugs bija vēl nepilnīgi izžuvis, ko var redzēt pēc masas zudumu līknes (2. att. 2. pielikumā). Atkarībā no izmantotā šķīdinātājā ir secināts, ka jaukto furazidīna solvātu iegūšanai var izmantot

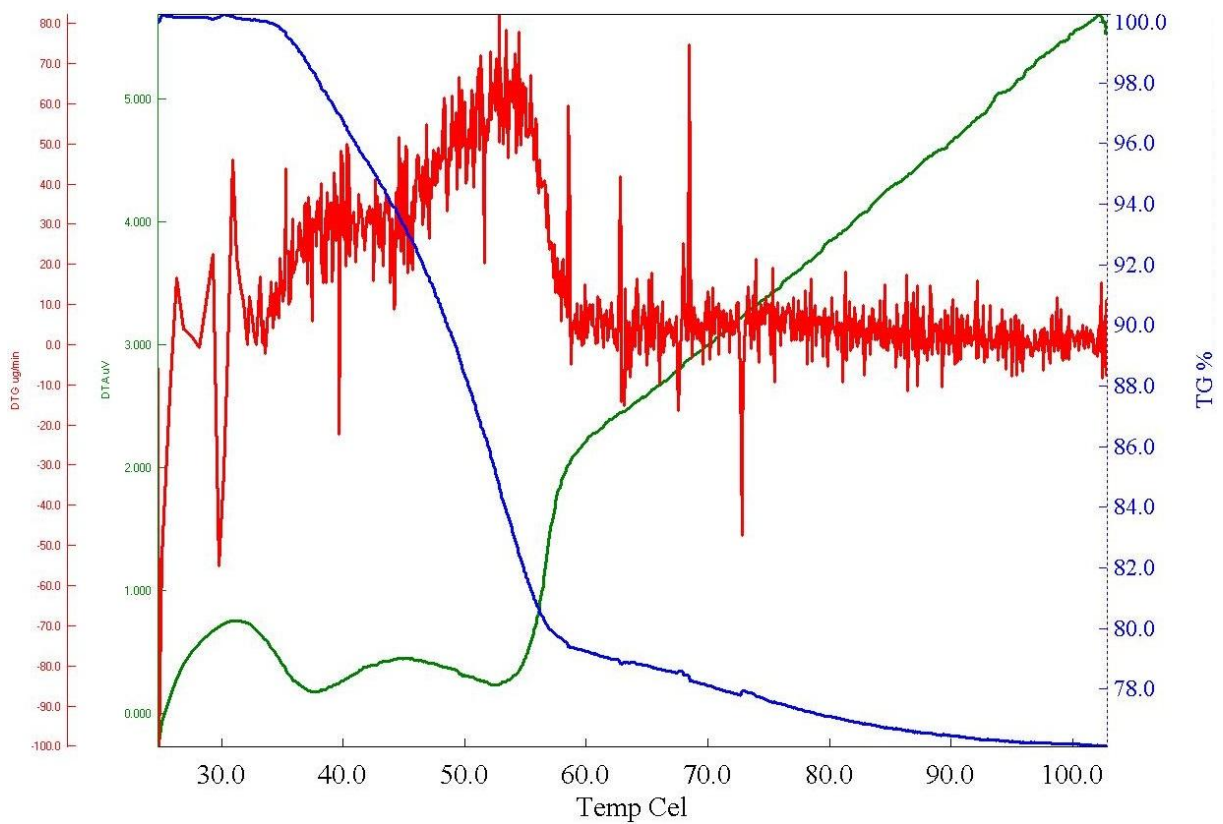
šķīdinātāja maisījumus ar dažādām ūdens aktivitātēm, kas panāktas, izmantojot dažādu ūdens koncentrāciju maisījumā. Veicot furazidīnu kristalizāciju no DMF maisījumā ar 5, 10, 15, 20 % (v/v) ūdens, pie 10, 15 un 20 % ūdens daudzuma veidojas furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāts ar 1:1:1 attiecību. Pēc termiskās analīzes datiem, ko var redzēt 3.2. attēlā, solvāta desolvatācija saistīta ar diviem endotermiskajiem efektiem, ar maksimumiem 60 un 90 °C temperatūrā ar kopējo masas zudumu 25 %, kas apstiprina jauktā solvāta veidošanu ar furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O attiecību 1:1:1. Tiesa, sadalot divus signālus, kur masas zudums ir 11 un 14 %, un salīdzinot ar teorētiski iespējamo, tas neatbilst masas zudumam, kas būtu paredzams no stehiometrijas, ja katrs no šķīdinātājiem aizietu atsevišķā stadijā. Skaidrojums desolvatācijai divās stadijās, kas novēroti derivatogrammās, dots 3.3. nodaļā. Līdzīgā veidā mēģināts iegūt furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvātu, izmantojot THF maisījumā ar 2, 5, 10 % (v/v) ūdens. Pie 5 un 10 % ūdens daudzuma maisījumos veidojas furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O jauktais solvāts ar 1:1:1 attiecību. Šo parādību apstiprina termiskās analīzes dati ko var redzēt 3.3. attēlā, kur novēro 24 % masas zudumu, kas norāda uz jauktajam solvātam atbilstošu solvāta stehiometriju. Lai pēc DTA/TG līknes varētu viennozīmīgi apstiprināt, ka veidojas furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O jauktais solvāts ar attiecību 1:1:1, paraugs jāuzņem atkārtoti, bet lēnākā režīmā, mēģinot panākt desolvatācijas endotermiskā maksimuma sašķelšanos. Pēc iegūtas derivatogrammas, ko var redzēt 3.4. attēlā, signāli nedaudz labāk atdalās, kas arī apstiprina to, ka izveidojies jauktais solvāts. Signālu sadalījums tagad ir jau tuvāki teorētiskajām vērtībām un ir 6 % un 18 %.



3.2. att. Furazidīna:dimetilformamīda:ūdens solvāta derivatogramma ar 5 °/minūtē karsēšanas ātrumu



3.3. att. Furazidīna:tetrahidrofurāna:ūdens solvāta derivatogramma ar 5 °/minūtē karsēšanas ātrumu



3.4. att. Furazidīna:tetrahidrofurāna:ūdens solvāta derivatogramma ar 0,5 °/minūtē karsēšanas ātrumu

### 3.2. Furazidīna jaukto solvātu struktūru kvantitatīvā analīze

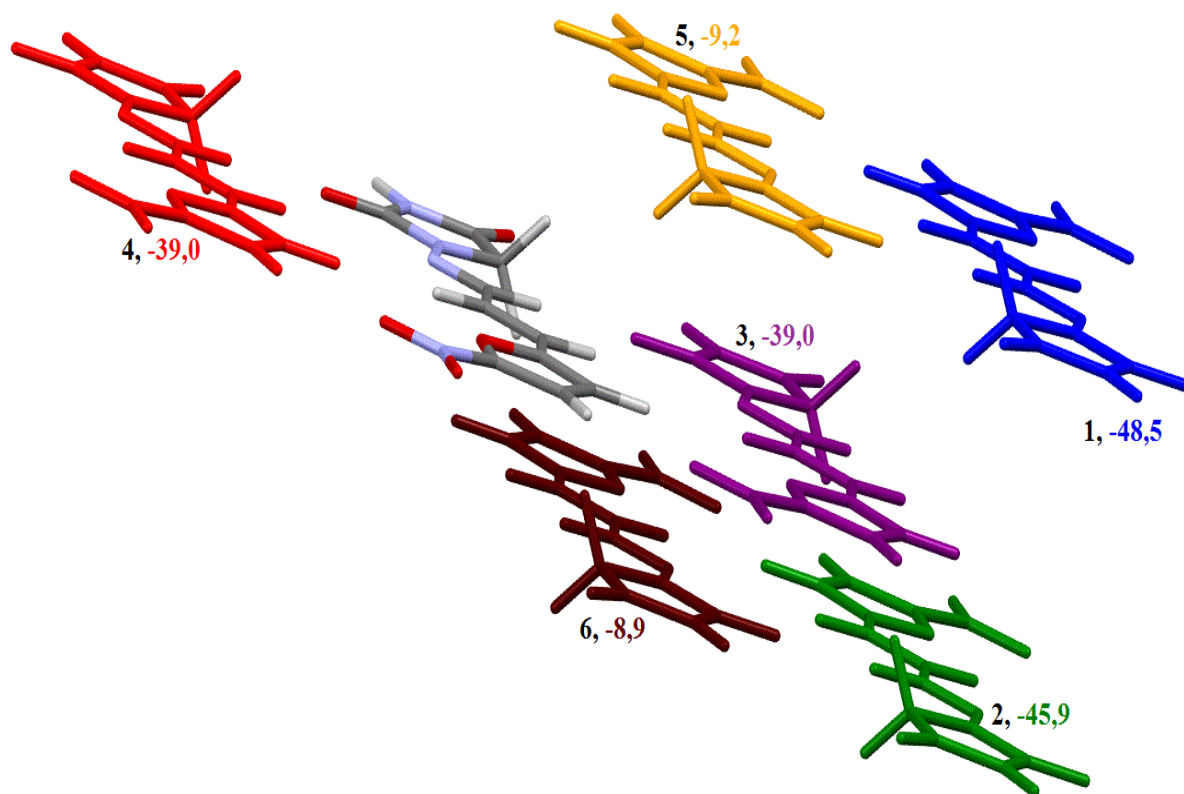
Starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas aprēķināšanu veic pēc eksperimentālajā daļā aprakstītās PIXEL metode, kas ir balstīta uz empīrisku mijiedarbību. Kaut gan lai varētu iegūt ticamus rezultātus, vajadzēja veikt jaukto solvātu kristālisko struktūras optimizāciju, sadalot to pa pāriem. Bez optimizēšanas nav iespējams izrēķināt ar AA-CLP empīrisku moduli, jo dažas mijiedarbības enerģijas ir pozitīvas. Furazidīna kristāliskajām formām aprēķinātās mijiedarbības enerģijas atsevišķiem molekulu pāriem, kurus raksturo enerģētiski visefektīvākās mijiedarbības uzdotas 3.1. – 3.2. tabulās.

3.1. tabula

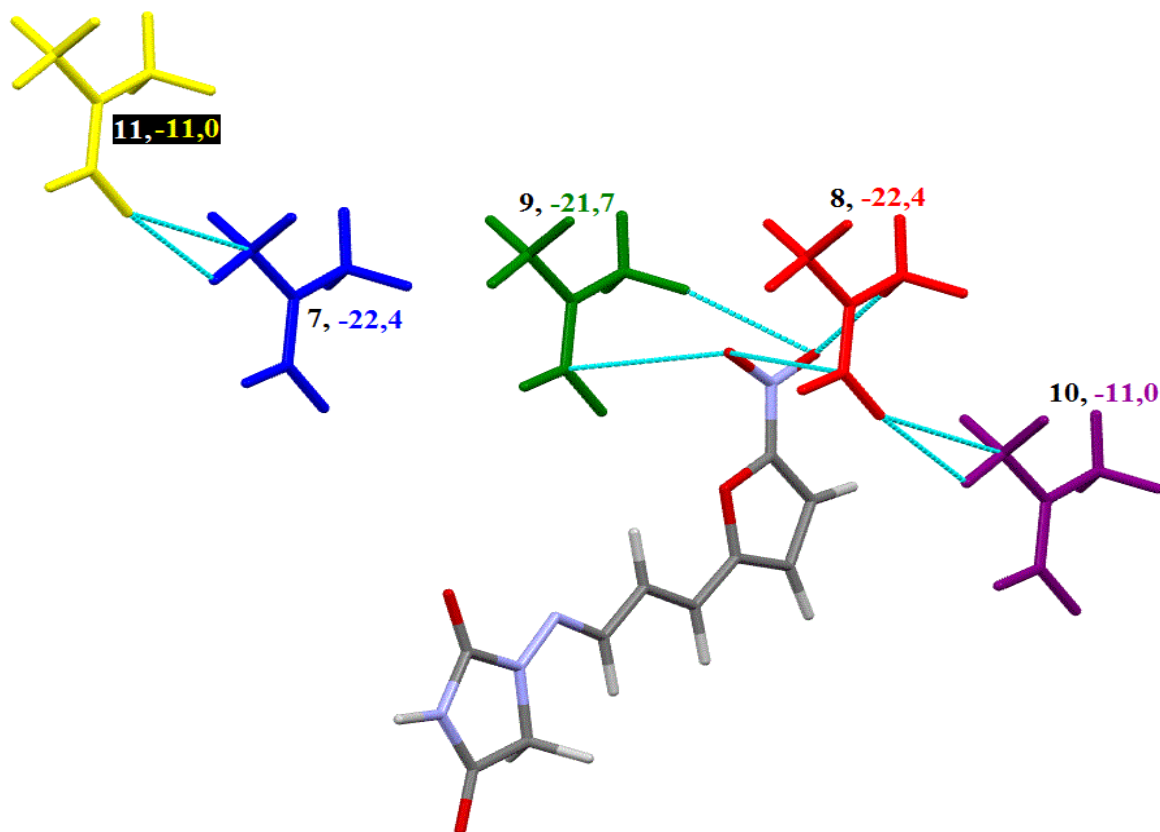
**Enerģijas starp blakus esošajam furazidīna-furazidīna, furazidīna-dimetilformamīda un furazidīna-ūdens molekulām furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvātā aprēķinātas pēc PIXEL metodes: ( $R_{att.}$ ) attālums starp molekulu smaguma centriem, ( $E_{kul.}$ ) Kulona enerģija, ( $E_{pol.}$ ) polarizācijas enerģija, ( $E_{disp.}$ ) dispersijas enerģija, ( $E_{atgr.}$ ) atgrūšanas enerģija un ( $E_{kop.}$ ) kopēja režģa enerģija**

Mijiedarbība	Nr. no 3.5., 3.6. un 3.7. attēla	$R_{att.}$ (Å)	$E_{kul.}$	$E_{pol.}$	$E_{disp.}$	$E_{atgr.}$	$E_{kop.}$
Furazidīns – furazidīns	1	6,807	-29,3	-9,5	-42,5	32,9	-48,5
	2	6,807	-29,3	-9,5	-42,5	35,4	-45,9
	3	6,392	-39,8	-13,8	-27,0	41,6	-39,0
	4	6,392	-39,8	-13,8	-27,0	41,6	-39,0
	5	6,894	7,6	-4,1	-18,1	5,3	-9,2
	6	6,894	7,6	-4,1	-18,1	5,7	-8,9
Furazidīns – dimetilformamīds	7	6,323	-13,2	-3,6	-12,7	7,2	-22,4
	8	6,323	-13,2	-3,6	-12,7	7,2	-22,4
	9	6,323	-13,2	-3,6	-12,7	7,9	-21,7
	10	8,100	-4,4	-1,3	-10,4	5,1	-11,0
	11	8,100	-4,4	-1,3	-10,4	5,1	-11,0
Furazidīns – ūdens	12	8,103	-77,6	-36,8	-11,9	90,4	-35,9
	13	8,103	-77,6	-36,8	-11,9	90,4	-35,9
	14	7,242	-42,2	-15,0	-8,6	40,4	-25,4
	15	7,242	-42,2	-15,0	-8,6	40,5	-25,3
	16	3,775	0,7	-2,1	-7,7	4,6	-4,4

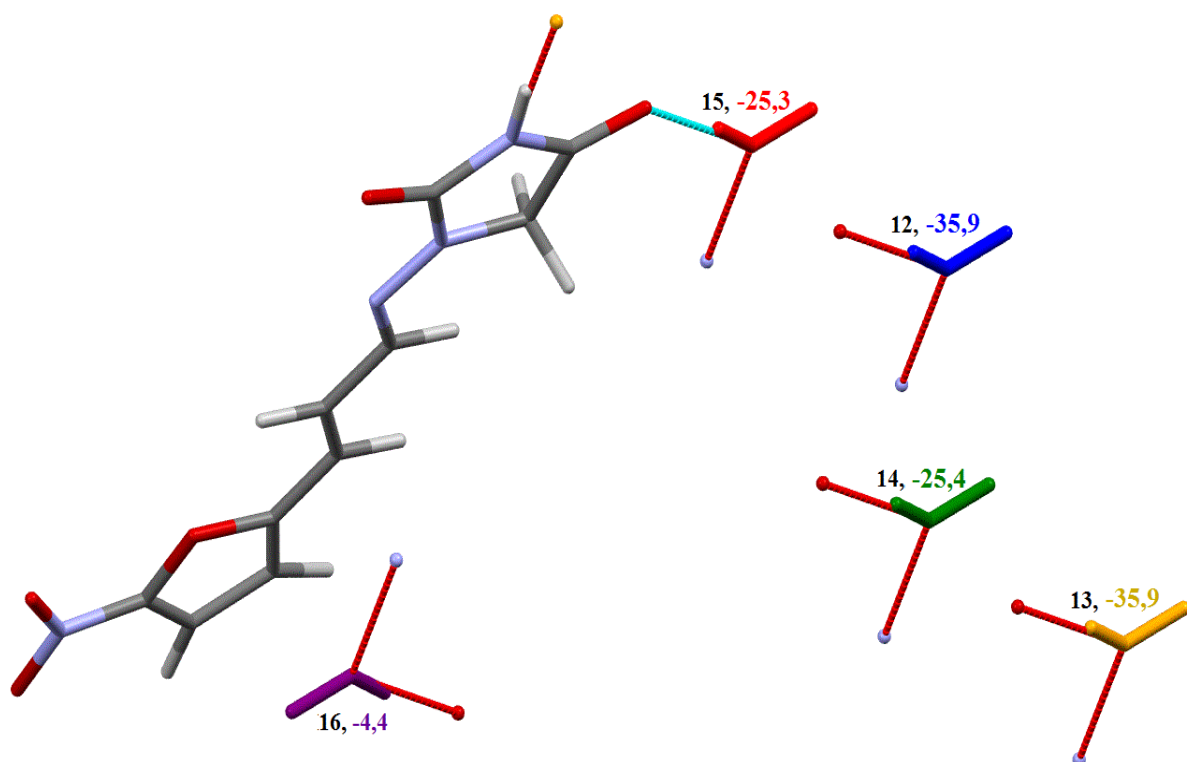
Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvātā (attēls 3.5., 3.6. un 3.7.) visizdevīgākā mijiedarbības enerģija (−48,5 kJ/mol un (−45,9 kJ/mol) ir starp divām furazidīna molekulām, precīzāk starp molekulām, kurās kristāliskajā struktūrā daļēji atrodas viena virs otras un kur pamatā mijiedarbība veidojas starp diviem vienu virs otra daļēji esošiem imidazolidīndiona cikliem un tiem konjugētajām C=N dubultsaitēm piederošajiem elektroniem, kas ļoti labi raksturojama ar salīdzinoši lielu dispersijas enerģijas ieguldījumu. Tam seko nitrofurāna nitrogrupas mijiedarbība ar citas furazidīna molekulas nitrofurāna gredzena CH grupām vienā molekulā pusē un imidazolidīndiona cikla karboksilgrupu un CH grupām otrā molekulā pusē (−39,0 kJ/mol). Interesanti atzīmēt, ka furazidīna-ūdens mijiedarbības enerģijas ir negatīvākās nekā furazidīna-dimetilformamīda mijiedarbības enerģijas. Tas ir skaidrojams ar to, ka izveidotajā jauktajā solvātā ūdens molekulas atrodas starp furazidīnu un dimetilformamīdu molekulām. Citām mijiedarbībām nevar pateikt starp molekulām ir visstiprākā saite, jo mijiedarbojas dažādas molekulas vietas un atbilstošie molekulu pāri pārsvarā ir saistīti ar ūdeņraža saitēm.



3.5. att. Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāta furazidīna-furazidīna molekulu mijiedarbības attēlojums ar programmu PIXEL noteiktajām mijiedarbības enerģijām



3.6. att. Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāta furazidīna-dimetilformamīda molekulu mijiedarbības attēlojums ar programmā PIXEL noteiktajām mijiedarbības enerģijām

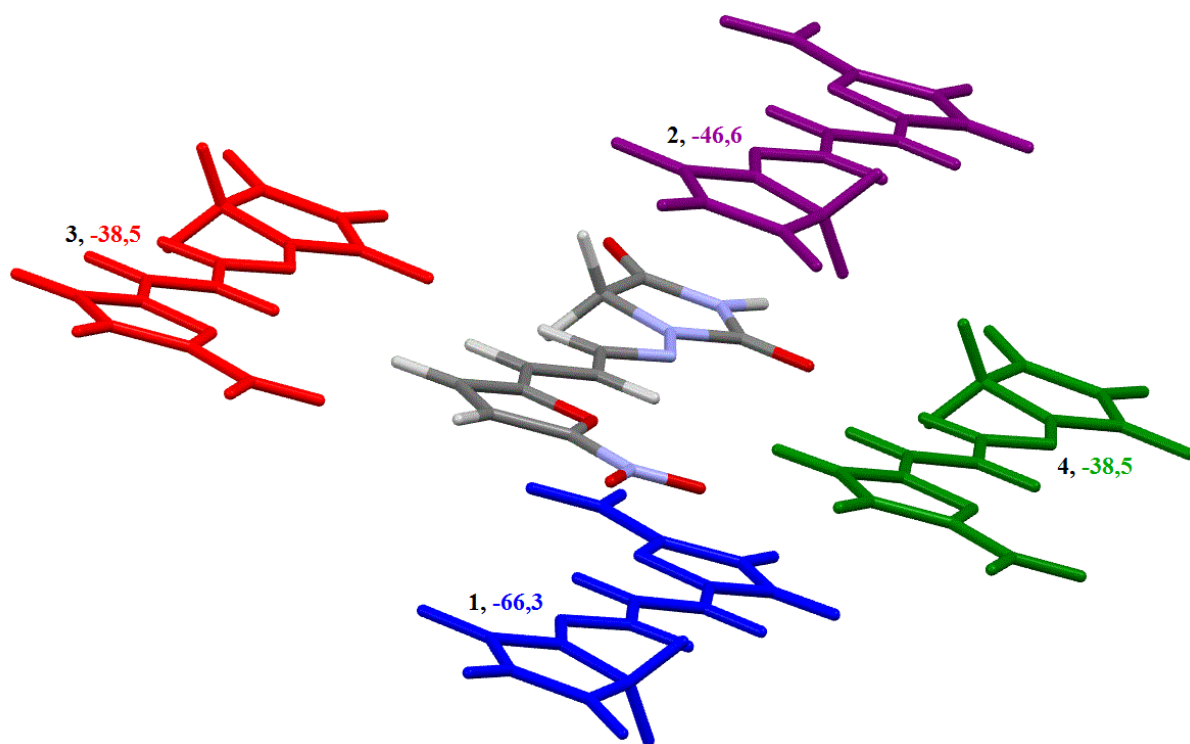


3.7. att. Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāta furazidīna-ūdens molekulu mijiedarbības attēlojums ar programmā PIXEL noteiktajām mijiedarbības enerģijām

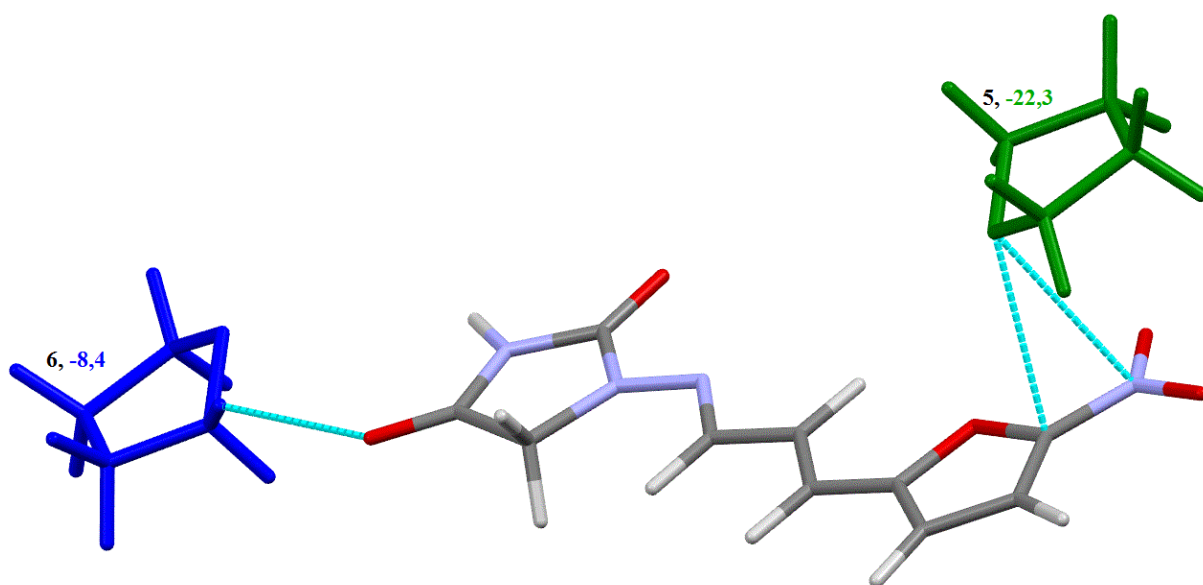
Enerģijas starp blakus esošajam furazidīna-furazidīna, furazidīna-tetrahidrofurāna un furazidīna-ūdens molekulām THF:H<sub>2</sub>O solvātā aprēķinātas pēc PIXEL metodes

Mijiedarbība	Nr. no 3.8., 3.9. un 3.10. attēla	R <sub>att.</sub> (Å)	E <sub>kul.</sub>	E <sub>pol.</sub>	E <sub>disp.</sub>	E <sub>atgr.</sub>	E <sub>kop.</sub>
Furazidīns – furazidīns	1	3,943	-41,0	-13,0	-68,1	55,9	-66,3
	2	6,705	-29,4	-9,7	-45,7	38,2	-46,6
	3	6,430	-36,5	-10,5	-24,7	33,1	-38,5
	4	6,430	-36,5	-10,5	-24,7	33,1	-38,5
Furazidīns – tetrahidrofurāns	5	6,226	-13,8	-4,4	-17,8	13,7	-22,3
	6	10,843	-6,4	-1,2	-4,2	3,5	-8,4
Furazidīns – ūdens	7	8,128	-69,1	-29,8	-10,9	70,1	-39,6
	8	7,388	-43,0	-15,8	-8,8	43,4	-24,3
	9	3,862	1,8	-1,9	-8,0	4,5	3,6

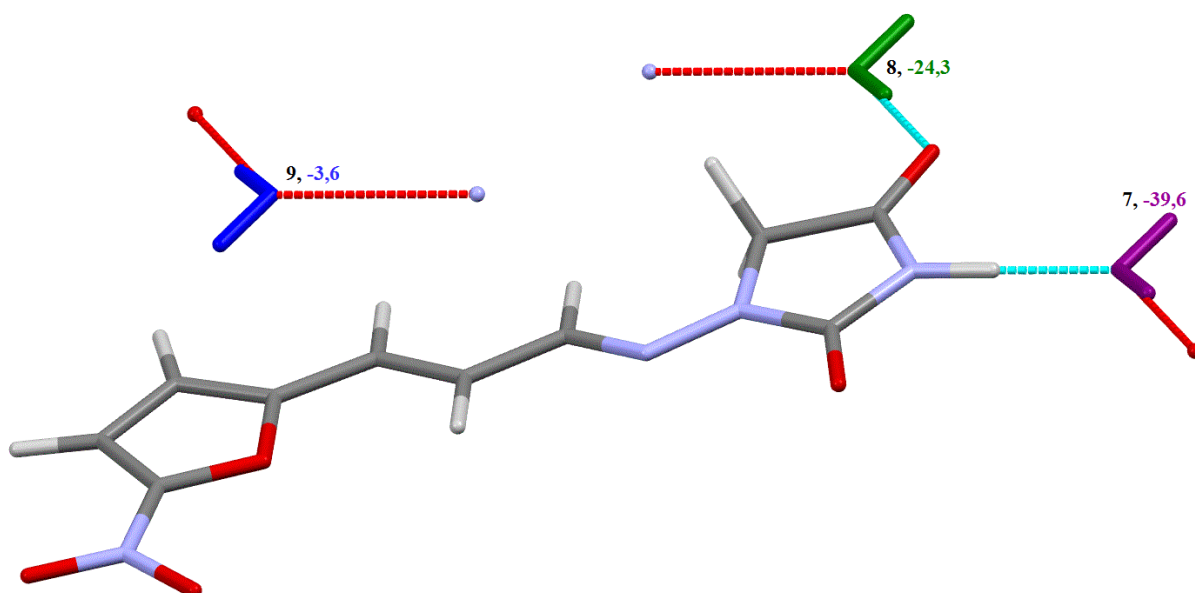
Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvātā (attēls 3.8., 3.9. un 3.10.) visizdevīgākā mijiedarbības enerģija (-66,3 kJ/mol) ir starp divām furazidīna molekulām, kuras kristāliskajā struktūrā daļēji atrodas viena virs otras, ir novietotas pretēji vērsti, un kur abos molekulu galos mijiedarbība pamatā veidojas starp elektroniem no imidazolidīndiona cikla ar tam konjugēto C=N dubultsaiti un nitrofurāna nitrogrupu. Līdzīgi kā ar DMF:H<sub>2</sub>O jaukto solvātu, arī tetrahidrofurāna:ūdens solvātā ūdens molekula atrodas starp furazidīnu un šķīdinātāju. Citas enerģijas, kam nav izteiktas starpmolekulārās saites, bet enerģija ir diezgan liela, varētu skaidrot ar faktu, ka mijiedarbojas vairākas molekulas vietas un atbilstošie molekulu pāri pārsvarā ir saistīti ar ūdeņraža saitēm.



3.8. att. Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvāta furazidīna-furazidīna molekulu mijiedarbības attēlojums ar programmā PIXEL noteiktajām mijiedarbības enerģijām



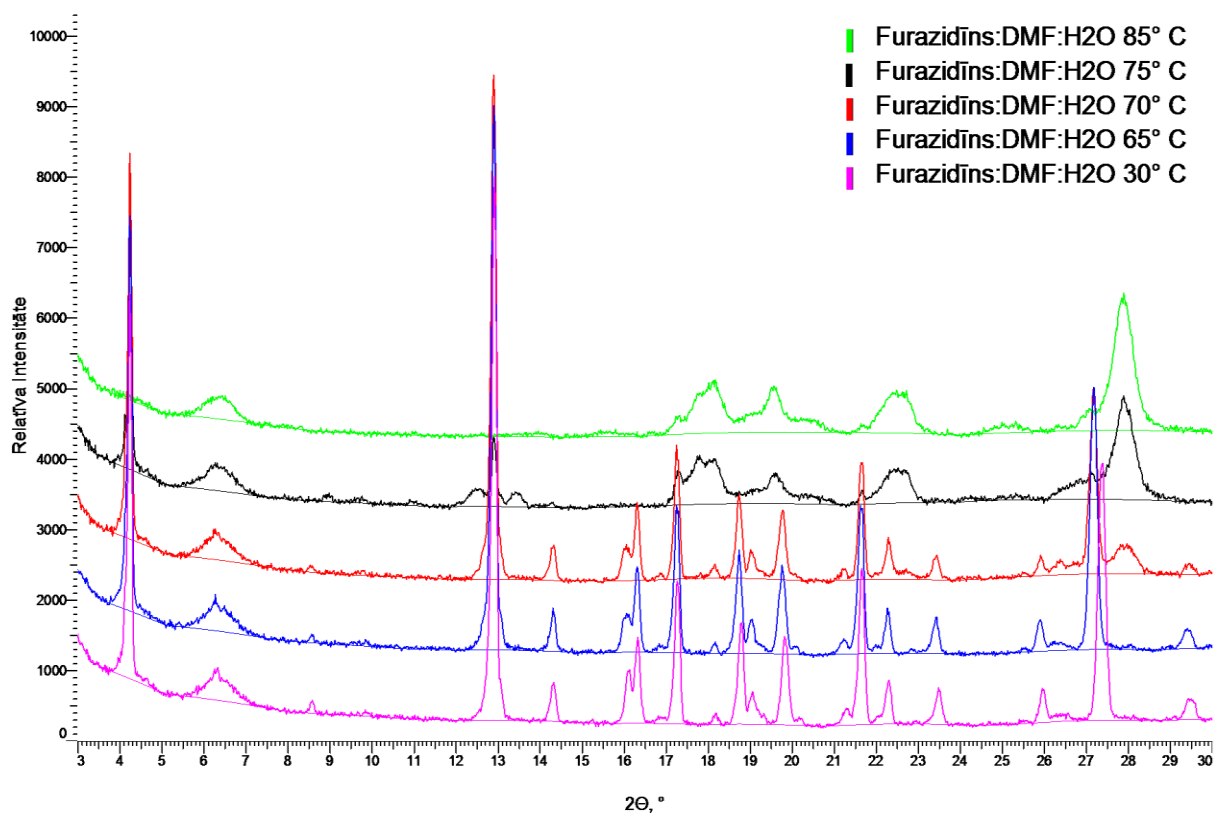
3.9. att. Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvāta furazidīna-tetrahidrofurāna molekulu mijiedarbības attēlojums ar programmā PIXEL noteiktajām mijiedarbības enerģijām



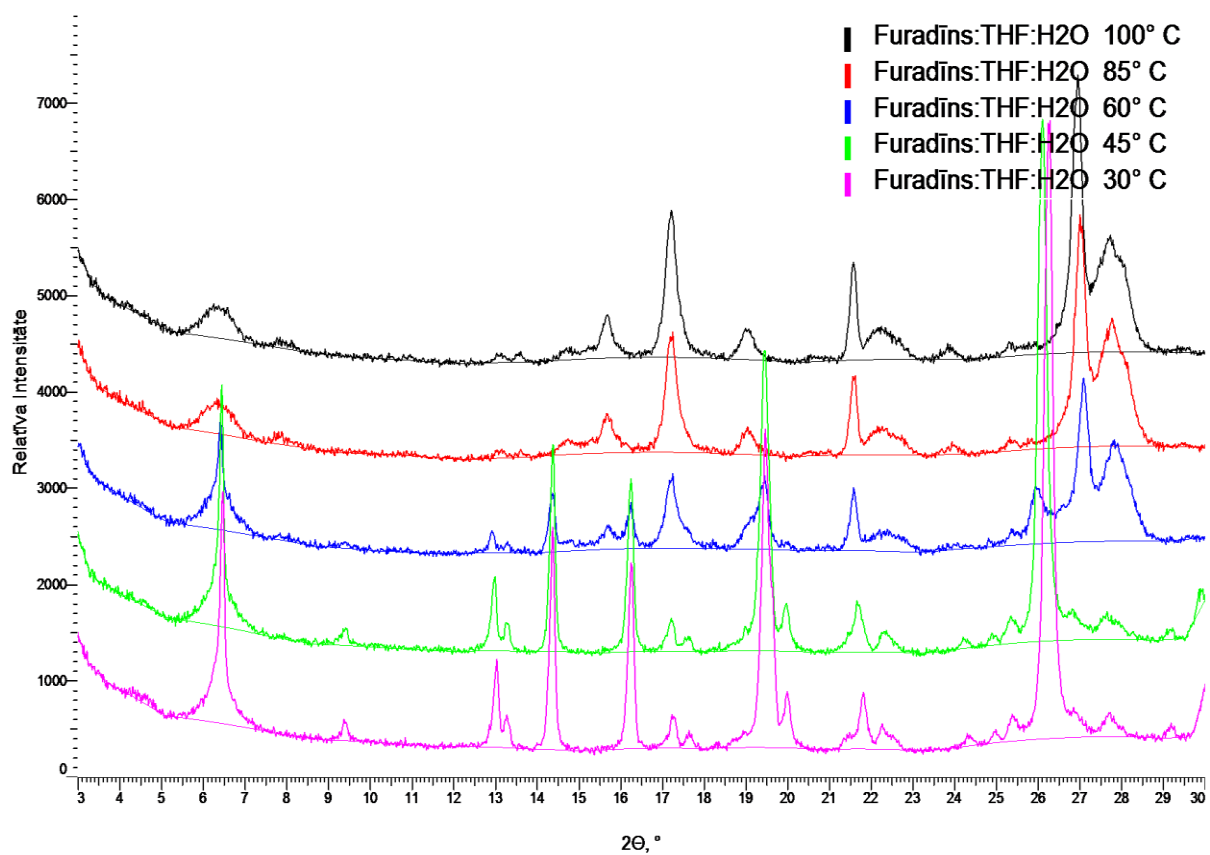
3.10. att. Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvāta furazidīna-ūdens molekulu mijiedarbības attēlojums ar programmā PIXEL noteiktajām mijiedarbības enerģijām

### 3.3. Furazidīna jaukto solvātu desolvatācijas mehānisms

Termiskas analīzes līknes novēro divus maksimumus, kas teorētiski varētu atspoguļot desolvatācijas procesu divās stadijās un līdz ar to nozīmētu, ka desolvatācijas process saistīts ar jaunu solvātu vai polimorfo formu veidošanos. Izmantojot rentgendifrakcijas aparātu, kas aprīkots ar paaugstinātas temperatūras kameru, pēc eksperimentālajā daļā aprakstītas metodes abiem jauktajiem solvātiem uzņēma difrakcijas ainas ik pa pieciem grādiem un no tām noteica ar paraugu notiekošās strukturālās izmaiņas. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas var redzēt 3.11. un 3.12. attēlā.



3.11. att. Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāta difrakcijas ainas izmaiņas karsējot siltumkamerā



3.12. att. Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvāta difrakcijas ainas izmaiņas karsējot siltumkamerā

Kā var redzēt, solvātiem raksturīgie galvenie signāli nemaina savas pozīcijas līdz pat temperatūrai, kad novēro jaukto solvātu struktūras sabrukšanas sākumu. Abos gadījumos, paaugstinot

parauga temperatūru, novēro visai izteiktu nobīdi signālam pie  $\sim 27^\circ \Theta$ . Taču analizējot šīs nobīdes lielumu, nobīdes neesamību citiem refleksiem, kā arī atomu plaknes kristāliskajā struktūrā, kas saistītas ar attiecīgā difrakcijas refleksa Millera indeksiem, var secināt, ka šo refleksu nobīdes ir saistītas ar kristāliskās struktūras termisko izplešanos temperatūras ietekmē. Līdz ar to redzams, ka rentgendifrakcijas ainu analīze nenorāda nedz uz solvātu desolvatāciju divās stadijās, nedz arī uz jaunu solvatēto vai polimorfo formu veidošanos sildīšanas procesā. Abu jaukto solvātu desolvatācijas procesā veidojas līdz šim jau aprakstīta furazidīna I polimorfa forma.

Līdz ar to no DTA/TG līknēm iegūtais procentuālais sadalījums, kur masas zudums nesakrīt ar teorētiski no stehiometrijas paredzēto, varētu tikt skaidrots ar faktu, ka desolvatēšanās procesā ūdens un organiskā šķīdinātāja molekulas no struktūras izdalās vienlaicīgi, nevis sākuma atdalās ūdens molekula un pēc tam šķīdinātāja molekula jeb otrādi. Līdz ar to divu signālu parādīšanās DTA/TG līknēs skaidrojama nevis ar atšķirīgiem procesiem struktūras sabrukšanā, bet ar iespējamu parauga sagatavošanas ietekmi uz desolvatācijas procesu, kas noved pie divu signālu parādīšanās.

Šādu viena soļa desolvatācijas mehānismu ar abu šķīdinātāja molekulu vienlaicīgu izdalīšanos apstiprina kristāliskās struktūras analīze, kurā var secināt, ka efektīvāka un racionālāka būtu abu šķīdinātāja molekulu vienlaicīga izdalīšanās, kā to var redzēt 5. un 6. att. 4. pielikumā, bet atomu numerācija 3. un 4. att. 3. pielikumā.

## SECINĀJUMI

1. Kristalizējot furazidīnu no dimetilformamīda:ūdens maisījuma ar tilpumdaļu attiecību 80:20, 85:15, 90:10 un tetrahidrofurāna:ūdens maisījuma ar tilpumdaļu attiecību 90:10, 95:5 tika iegūti attiecīgo šķīdinātāju jauktie solvāti ar stehiometrisko attiecību 1:1:1.
2. Aprēķinātas starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas jau zināmiem furazidīna jauktajiem solvātiem (dimetilformamīda un tetrahidrofurāna hidrātiem), kas tālāk lietotas, mēģinot izskaidrot šo solvātu stabilitāti un desolvatācijas procesa mehānismu.
3. Desolvatēšanas procesā nenovēro abu jaukto solvātu desolvatācijas procesu divās stadijās ar starpstadiju kristālisko struktūru veidošanos, kas varētu izskaidrot divus maksimumus DTA/TG līknēs. Šādu vienas stadijas desolvatāciju apstiprina kristālisko struktūru analīze.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Brovkina, J. *Furazidīna polimorfo formu iegūšana un raksturošana*; Bakalaura darbs; LU Ķīmijas fakultāte: Rīga, 2013.
2. Storey, R.; Docherty, R.; Higginson, P.; Dallman, C.; Gilmore, C.; Barr, G.; Dong, W. Automation of Solid form Screening Procedures in the Pharmaceutical Industry—How to Avoid the Bottlenecks. *Crystallography Reviews* **2004**, *10* (1), 45-56.
3. Hilfiker, R., Ed. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2006.
4. Brittain, H. G. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*; Informa Healthcare: New York, 2009; Vol. 192, pp 10-19.
5. Saurabh, G.; Kaushal, C. Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application (ANDA) - A Regulatory Perspective. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2011**, *3*, 6-17.
6. Grant, D. J. W. Theory and origin of polymorphism. In *Polymorphism in Pharmaceutical*; Brittain, H. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1999; pp 1-33.
7. Bernstein, J.; Hagler A.T. Conformational polymorphism—the influence of crystal structure on molecular conformation. *J Am Chem Soc* **1978**, *100*, 673–681.
8. Nangia, A. Conformational polymorphism in organic crystals. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41* (5), 595-604.
9. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Polito, M. *Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms*; Springer: Berlin, 2009; Vol. 132, pp 25-50.
10. Vippagunta, S. R.; Brittain, H. G.; Grant, D. J. W. Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *48*, 3-26.
11. Morris, K. R. Structural aspects of hydrates and solvates. In *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*; Marcel Dekker: New York, 1999; pp 125-181.
12. Khankari, R. K.; Grant, D. J. W. Pharmaceutical hydrates. *Thermochimica Acta* **1995**, *248*, 61-79.
13. Aaltonen, J.; Allesø, M.; Mirza, S.; Koradia, V. S.; Gordon, K. C.; Rantanen, J. T. Solid form screening – A review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71* (1), 23-37.
14. Hollingsworth, M. D.; Peterson, M. L.; Pate, K. L.; D., D. B. Unanticipated Guest Motion during a Phase Transition in a Ferroelastic Inclusion Compound. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (10), 2094-2095.

15. Miroshnyk, I.; Khriachtchev, L.; Mirza, S.; Rantanen, J.; Heinämäki, J.; Yliruusi, J. Insight into Thermally Induced Phase Transformations of Erythromycin A Dihydrate. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6* (2), 369-374.
16. Black, S. N.; Collier, E. A.; Davey, R. J.; Roberts, R. J. Structure, solubility, screening, and synthesis of molecular salts. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96* (5), 1053-1068.
17. Miroshnyk, I.; Mirza, S.; Sandler, N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. *Expt. Opin. Drug Deliv.* **2009**, *6*, 333-341.
18. Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Oxford University Press, 2002; pp 119-126.
19. Gavezzotti, A. Computational studies of crystal structure and bonding. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *315*, 1-32.
20. Giron, D.; Mutz, M.; Garnier, S. Solid-state of pharmaceutical compounds. *J. Thermal Anal. Calorim.* **2004**, *77*, 709–747.
21. Fultz, B.; Howe, J. M. *Transmission Electron Microscopy and Diffractometry of Materials*; Springer Heidelberg, 2013; pp 1-57.
22. Connolly, J. R. *Introduction to X-ray Powder Diffraction*; 2007.
23. FURAGĪNS® Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam. [http://olainfarm.lv/wp-content/uploads/2012/12/Furagīns\\_lietošanas-instrukcija.pdf](http://olainfarm.lv/wp-content/uploads/2012/12/Furagīns_lietošanas-instrukcija.pdf). (skatīts 02.06.2015)
24. Guidechem. <http://www.guidechem.com/reference/dic-122047.html>. (skatīts 01.06.2015)
25. Stepanovs, D.; Mishnev, A. Diversity of furagin polymorphs and solvate crystal forms. *XVth Conference on Heterocycles on Bio-organic Chemistry*, Rīga, 2013; p 206.
26. Takla, P. G.; James, K. C.; Gassim, A. E. H. *Analytical Profiles of Drug Substances*; Academic Press, 1985; Vol. 14, pp 245-272.

# PIELIKUMI

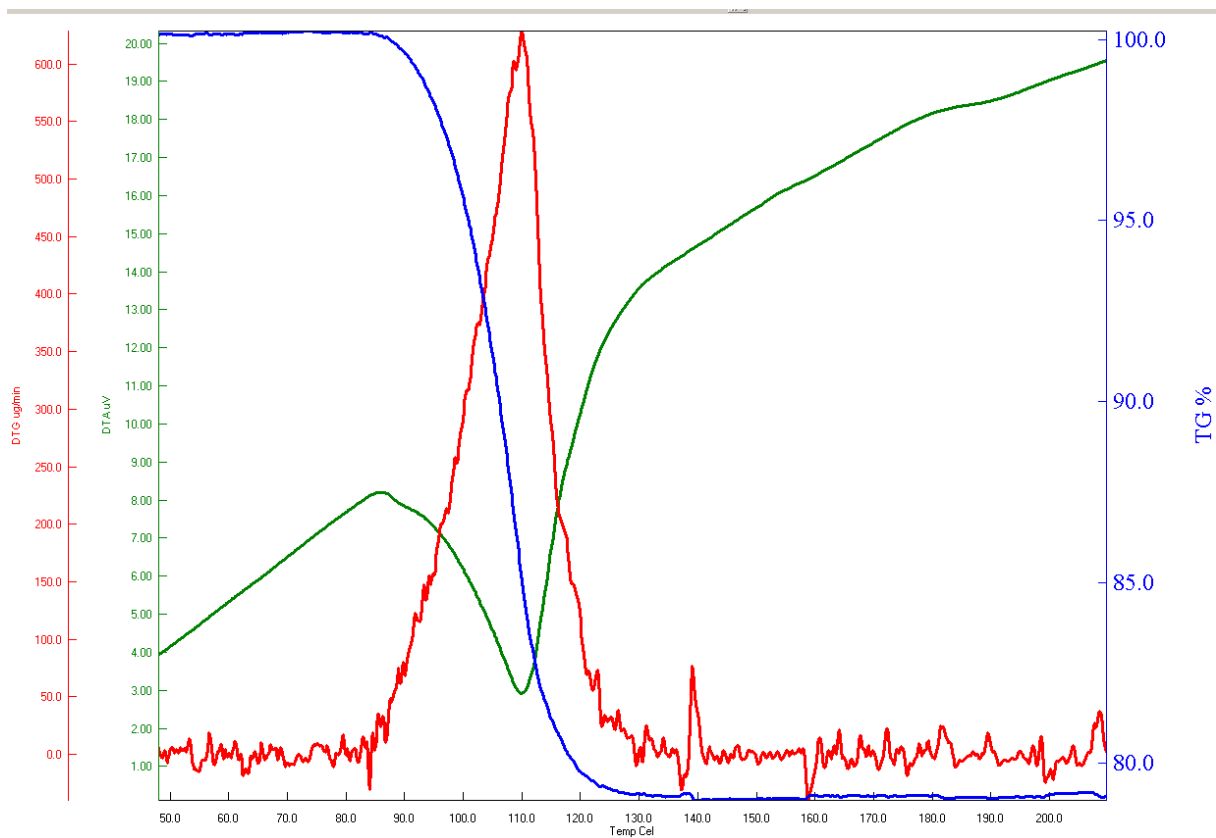
## 1. pielikums

### Riska un drošības frāzes

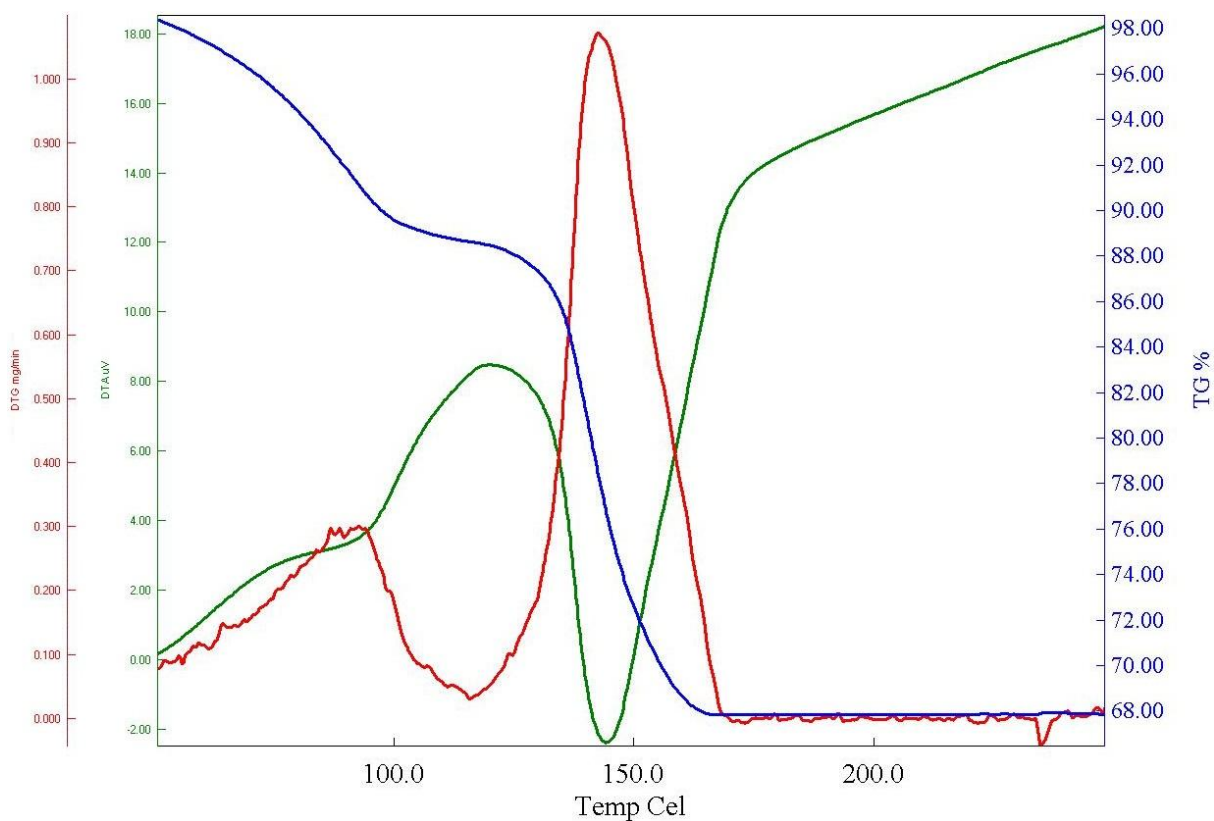
Riska apzīmējums	Riska frāze
R10	Uzliesmojošs.
R11	Kaitīgs ieelpojot un nonākot saskarē ar ādu.
R20/21	Kaitīgs ieelpojot, nonākot saskarē ar ādu un norijot.
R22	Kaitīgs norijot.
R23/24/25	Toksisks ieelpojot, nonākot saskarē ar ādu un norijot.
R35	Rada smagus apdegumus.
R36	Kairina acis.
R38	Kairina ādu.
R39/23/24/25	Toksisks - būtiski neatgriezeniskas iedarbības draudi ieelpojot, nonākot saskarē ar ādu un norijot.
R40	Kancerogenitāte ir daļēji pierādīta.
R41	Nopietnu bojājumu draudi acīm.
R48/20/22	Kaitīgs - ieelpojot un norijot iespējams nopietns kaitējums veselībai pēc ilgstošas iedarbības.
R61	Var kaitēt augļa attīstībai.
R66	Atkārtota iedarbība var radīt sausu ādu vai izraisīt tās sprēgāšanu.
R67	Tvaiki var radīt miegainību un reiboni.

Drošības apzīmējums	Drošības frāze
S7	Uzglabāt cieši noslēgtu.
S9	Uzglabāt labi vēdināmā vietā.
S16	Sargāt no uguns - nesmēķēt.
S22	Izvairīties no putekļu ieelpošanas.
S23	Izvairīties no tvaiku ieelpošanas.
S24/25	Nepieļaut nokļūšanu uz ādas un acīs.
S26	Ja nokļūst acīs, nekavējoties tās skalot ar lielu daudzumu ūdens un meklēt medicīnisku palīdzību.
S29	Aizliegts izliet kanalizācijā.
S33	Veikt drošības pasākumus, lai pasargātu no statiskās elektrības iedarbības.
S36/37	Izmantot piemērotu aizsargapģērbu un aizsargcimdus.
S39	Valkāt acu vai sejas aizsargu.
S45	Ja noticis nelaimes gadījums vai jūtami veselības traucējumi, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību (ja iespējams, uzrādīt marķējumu).
S53	Izvairīties no saskares, pirms lietošanas iepazīties ar instrukciju.

## Furazidīna solvātu derivatogrammas

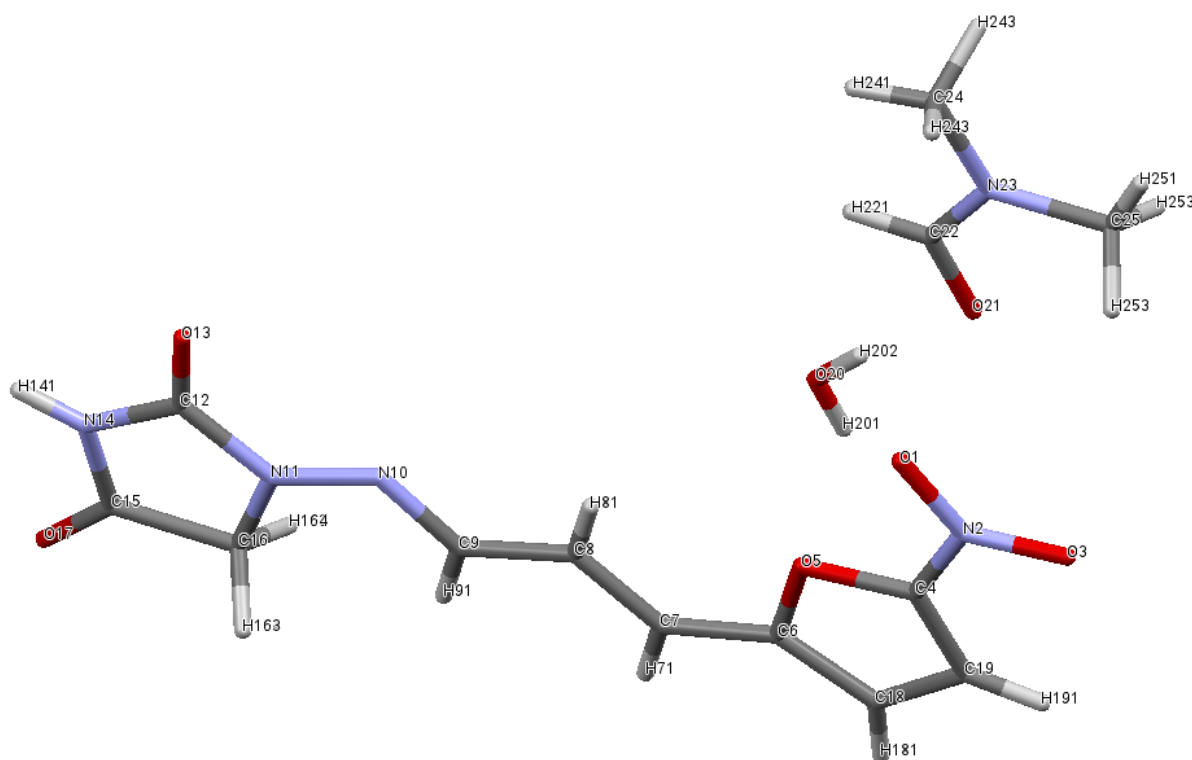
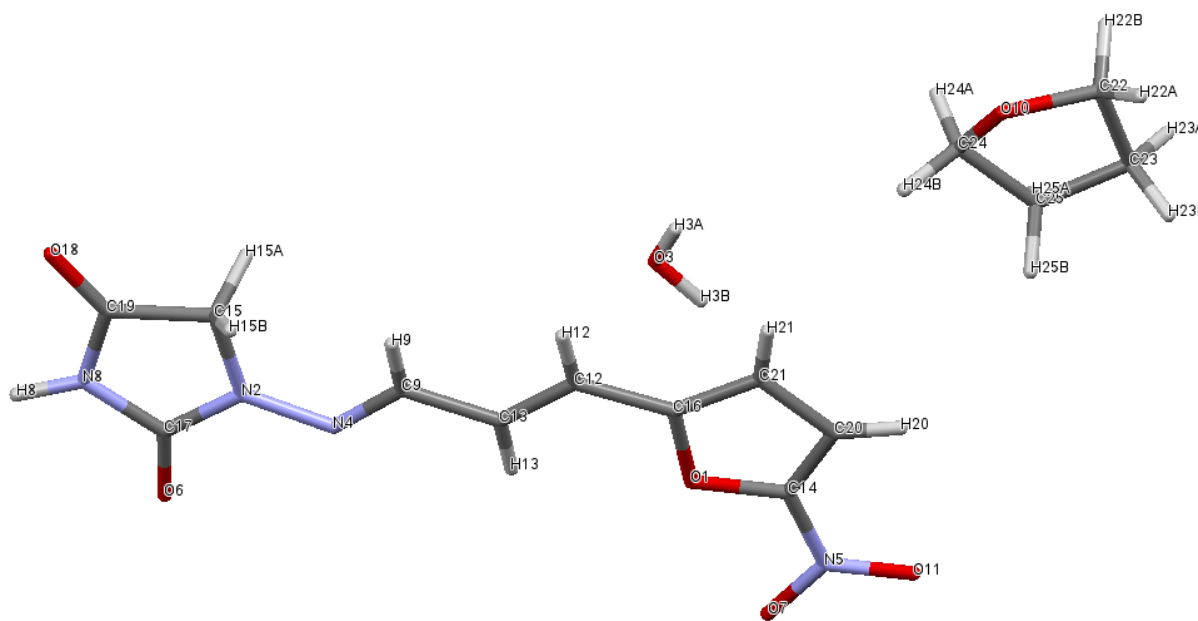


1. att. Furazidīna dimetilformamīda solvāta derivatogramma

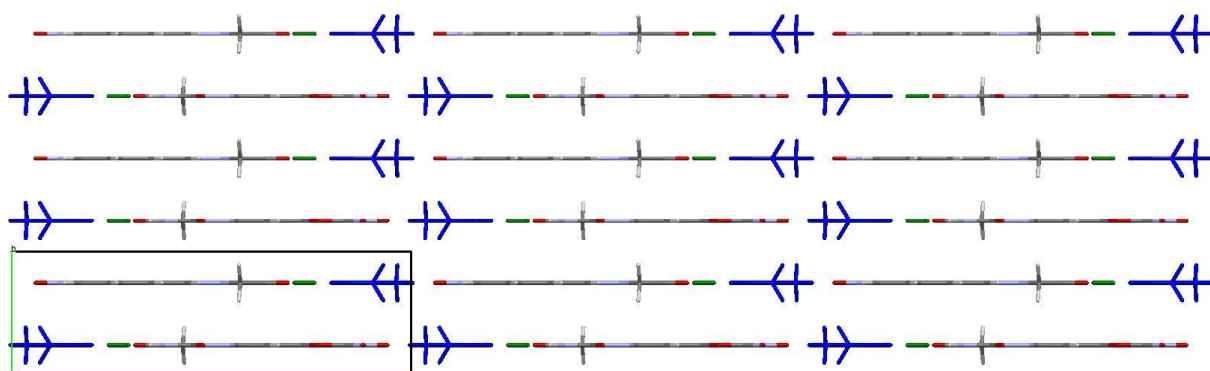
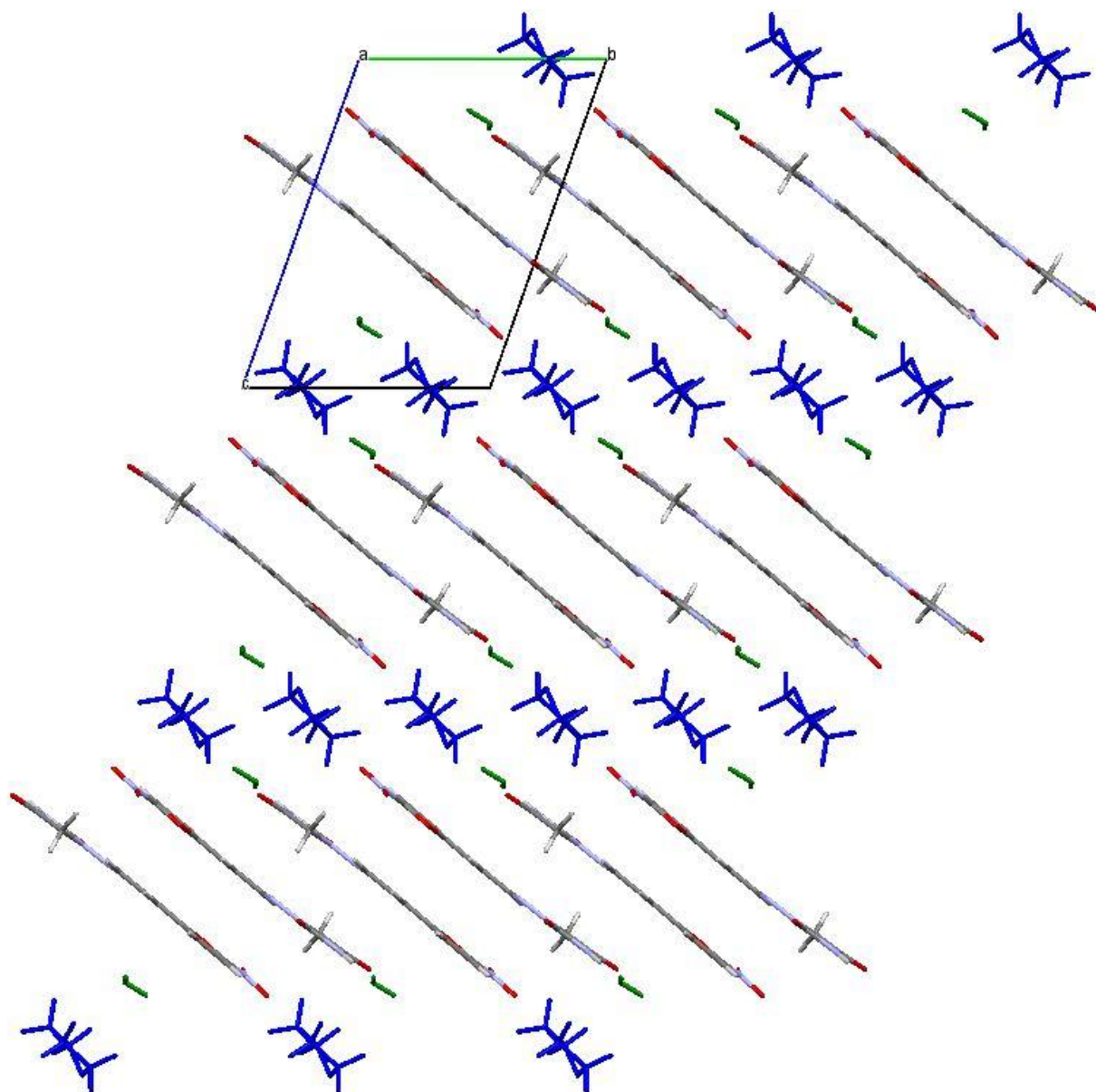


2. att. Furazidīna dimetilsulfoksīda solvāta derivatogramma

## Furazidīna solvātu atoma numerācija

3. att. Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāta atomu numerācija4. att. Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvāta atomu numerācija

## Furazidīna jaukto solvātu atoma trisdimensijas novietojums

5. att. Furazidīna:DMF:H<sub>2</sub>O solvāta trisdimensijas molekulu pozīcijas6. att. Furazidīna:THF:H<sub>2</sub>O solvāta trisdimensijas molekulu pozīcijas

Maģistra darbs „Furazidīna solvatēto formu iegūšana un raksturošana” izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē Fizikālās ķīmijas katedrā.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(paraksta atšifrējums)

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Darba vadītājs: Prof. Dr. ķīm. Andris Actiņš                      \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(datums)

Konsultants: mag. ķīm. Agris Bērziņš                      \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(datums)

Recenzents: vadošā pētniece Dr. ķīm. Liāna Orola                      \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: \_\_\_\_\_ (datums)

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: \_\_\_\_\_ Vija Gutāne  
(personiskais paraksts)

Darbs aizstāvēts maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

\_\_\_\_\_ protokols Nr. \_\_\_\_\_ (ieraksta sekretārs)  
(datums)                      (protokola Nr.)